

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Année 1913

THÈSE

141

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

**Pierre-Jean MÉNARD**

Interne Médaille d'or des Hôpitaux.  
Né à Pontorson le 17 Novembre 1881.

---

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

DE QUELQUES

POISONS CONSTITUTIFS

DU BACILLE DIPHTÉRIQUE



---

*Président : M. H. ROGER*

---

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

---

1913

# Faculté de Médecine de Paris

## LE DOYEN PROFESSEURS

|                                                                        |                    |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Anatomie. . . . .                                                      | M. LANDOUZY        |
| Physiologie. . . . .                                                   | MM.                |
| Physique médicale. . . . .                                             | NICOLAS            |
| Chimie organique et Chimie générale. . . . .                           | CH. RICHEL         |
| Parasitologie et Histoire naturelle médicale. . . . .                  | WEISS              |
| Pathologie et Thérapeutique générales. . . . .                         | DESCREZ            |
| Pathologie médicale. . . . .                                           | BLANCHARD          |
|                                                                        | ACHARD             |
|                                                                        | WIDAL              |
| Pathologie chirurgicale. . . . .                                       | TEISSIER           |
| Anatomie pathologique. . . . .                                         | LEJARS             |
| Histologie. . . . .                                                    | PIERRE MARIE       |
| Opérations et appareils. . . . .                                       | PRENANT            |
| Pharmacologie et matière médicale. . . . .                             | HARTMANN           |
| Thérapeutique. . . . .                                                 | POUCHET            |
| Hygiène. . . . .                                                       | MARFAN             |
| Médecine légale. . . . .                                               | CHANTEMESSE        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie. . . . .                    | THOINOT            |
| Pathologie expérimentale et comparée. . . . .                          | LETULLE            |
|                                                                        | ROGER              |
|                                                                        | CHAUFFARD          |
| Clinique médicale. . . . .                                             | GILBERT            |
|                                                                        | DEBOVE             |
|                                                                        | LANDOUZY           |
|                                                                        | HUTINEL            |
| Maladies des enfants. . . . .                                          |                    |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. . . . . | GILBERT BALLET     |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . .               | GAUCHER            |
| Clinique des maladies du système nerveux. . . . .                      | DEJERINE           |
|                                                                        | DELBET             |
| Clinique chirurgicale. . . . .                                         | QUENU              |
|                                                                        | RECLUS             |
|                                                                        | N...               |
| Clinique ophtalmologique. . . . .                                      | DE LAPERSONNE      |
| Clinique des maladies des voies urinaires. . . . .                     | LEGUEU             |
|                                                                        | BAR                |
| Clinique d'accouchements. . . . .                                      | PINARD             |
|                                                                        | RIBEMONT-DESSAIGNE |
| Clinique gynécologique. . . . .                                        | POZZI              |
| Clinique chirurgicale infantile. . . . .                               | KIRMISSON          |
| Clinique thérapeutique. . . . .                                        | ALBERT ROBIN       |

## Agrégés en exercice

| MM.        |                   |            |           |
|------------|-------------------|------------|-----------|
| BALTHAZARD | DUVAL (P.)        | LEQUEUX    | RATHERY   |
| BERNARD    | GOUGEROT          | LERI       | REITTERER |
| BRANCA     | GREGOIRE          | LOEPER     | RICHAUD   |
| BRINDEAU   | GUENIOT           | MACAIGNE   | ROUSSY    |
| BROCA (A.) | GUILLAIN          | MAILLARD   | ROUVIERE  |
| BRUMPT     | JEANNIN           | MORESTIN   | SCHWARTZ  |
| CAMUS      | JOUSSET (A.)      | MULON      | SICARD    |
| CARNOT     | LABBE (M.)        | NICLOUX    | TERRIEN   |
| CASTAIGNE  | LANGLOIS          | NOBECOURT  | TIFFENEAU |
| CHEVASSU   | LAIGNEL-LAVASTINE | OKINCZYC   | ZIMMERN   |
| CLAUDE     | LECENE            | OMBREDANNE |           |
| COUVELAIRE | LENORMANT         | PROUST     |           |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Écol. a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR AUCLAIR

Médecin des Hôpitaux

*En respectueux souvenir des  
heures que j'ai passées près  
de lui au Bastion 29. Puisse  
ce modeste travail, servir  
dans sa mesure, les idées  
qu'il défend.*



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROGER

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée  
à la Faculté de médecine

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Membre de l'Académie de médecine  
Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MES MAITRES D'INTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARFAN

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR TEISSIER

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

MONSIEUR LE DOCTEUR QUEYRAT

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR BARIÉ

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. NETTER, TRIBOULET, BABINSKI, JACQUET, COURTOIS-  
SUFFIT, L. FOURNIER, RIBADEAU-DUMAS, P.-E. WEIL.

## HISTORIQUE

---

Les travaux de Roux et Yersin, de Behring et Kitasato, de Brieger et Fränkel, pour ne citer que les plus mémorables, ayant mis en lumière d'irréfutable façon « la toxine diphtérique » et son rôle primordial dans le déterminisme des accidents diphtériques, joints à la notion que le bacille diphtérique n'émigre pas hors de son point de pénétration et de pullulation, ont longtemps rejeté complètement dans l'ombre le bacille diphtérique lui-même, producteur de cette toxine, et c'est maintenant encore en la définition de MM. Roux et Yersin que l'on caractérise essentiellement la diphtérie « intoxication causée par un poison très actif formé par le microbe dans le lieu restreint où il se développe ».

Cependant MM. Roux et Yersin avaient constaté que la fausse membrane manque constamment chez les animaux inoculés avec la seule toxine soluble. Aussi un doute restait-il quant à la production des accidents locaux.

Mais depuis, MM. Roger et Bayeux dans la trachée, Coppez, Morax et Elmiassan sur l'œil, ont indiqué la production possible de fausses membranes avec la seule toxine soluble.

Aussi MM. Morax et Elmiassan ont-ils pu écrire que

« toutes les lésions locales qu'on observe dans la diphtérie, peuvent être attribuées à la seule action de la toxine » (soluble).

Puisque lésions locales et lésions générales peuvent être reproduites avec la toxine soluble, le bacille apparaît en lui-même bien négligeable.

Cependant il s'en faut qu'on ait toujours souscrit à cette opinion.

Dès 1892, à une époque où l'on cherchait l'origine de la « toxine soluble », Gamaléïa émettait l'idée que la toxine naissait par solution des corps toxiques des bacilles par une sorte d'autolyse ou de lixiviation. Kössel, en 1896, traitant de grandes quantités de bacilles tués par le chloroforme, au moyen d'une solution de soude caustique à 1 p. 100, en retira une substance très toxique, colorant le liquide en jaune clair, réagissant peu au Biuret, ne réagissant pas au R. de Millon. D'où il concluait que la toxine diphtérique résulte de l'autolyse des corps bacillaires.

Brieger et Baer, les premiers en 1896, montrèrent qu'après élimination de toute trace de « toxine soluble » par lavage des corps bacillaires avec une solution concentrée de chlorhydrate d'ammoniaque, ils contiennent encore une substance toxique nécosante, thermostable et non neutralisée par l'antitoxine.

En 1899, Mya se basant sur la clinique émit l'hypothèse que la période aiguë passée, il demeure dans les tissus des « résidus toxiques », susceptibles dans la suite de léser les nerfs et de déterminer des paralysies tardives.

En 1902-1903, Bandi en Italie, Wassermann, Lipstein en Allemagne, Martin en France tentèrent de préparer des sérums antimicrobiens ou mieux bivalents, bactéricides et antitoxiques. Wassermann rapporta en même temps les résultats par lui obtenus dans la recherche de « l'endotoxine ». Il appliqua au bacille diphtérique la méthode d'Aronson. Ayant tué des bacilles diphtériques en les maintenant à 60° pendant 24 heures, Wassermann les dessèche, les triture dans un mortier d'agate, et les traite pendant 24 heures par de l'éthyl-diamine à 0,1 p. 100, à raison de 1 gramme de poudre bactérienne pour 20 centimètres cubes de solution (dans un agitateur mécanique). Il filtre alors ou décante après centrifugation. Le liquide obtenu est clair et jaune. Si l'on ajoute de l'acide acétique, on obtient un précipité. Wassermann expérimenta cette substance en nature ou mieux mélangée à du sérum antitoxique. Dans le premier cas, 1 à 2 centimètres cubes injectés au lapin ou au cochon d'Inde amenaient la mort rapide par intoxication, mais il y avait combinaison des deux toxines.

Dans le second cas (toxine soluble neutralisée), l'injection répétée de 2 à 3 centimètres cubes dans les veines du lapin, amenait un amaigrissement très marqué. Le sérum des animaux injectés contenait des précipitines.

Bandi et Gagnoni plus tard (1905), dans une communication sur la vaccination antidiphtérique chez l'homme, montrèrent qu'on peut obtenir le passage d'une partie de l'endotoxine du bacille de Loeffler par un simple

processus d'autolyse dans une solution de NaCl, endotoxine neutralisable par le sérum bivalent.

A leur suite ce fut en Italie toute une efflorescence d'importants travaux sur le sérum bivalent, dont surtout ceux de Gagnoni, Concetti, Pincherle, Maggiora, Belfanti.

En 1903, Murillo reprend l'idée de Gamaléia et pense que dans les vieilles cultures (24<sup>e</sup> jour), il y a diffusion dans les milieux par autolyse, d'une endotoxine facteur actif de la toxine diphtérique.

La même année, M. Rist étudia expérimentalement l'action des corps bacillaires. Briéger et Baer avaient étudié cette action sous la peau ; M. Rist montra que les injections dans le péritoine de bacilles tués déterminent chez l'animal (cobaye, lapin) des accidents variables : amaigrissement passager, paralysies ou mort. Le sérum antitoxique lui servait à faire le départ entre les accidents, accidents précoces dus à la toxine soluble, — généralement neutralisés, — et accidents tardifs, paralysies, mort, — dus à l'endotoxine bacillaire.

Ses recherches ont été reprises récemment par MM. Aviragnet, Bloch et Dorlencourt, qui ont vu survenir à la suite d'injections de bacilles tués, à toxine soluble détruite ou neutralisée, des lésions locales et des dégénérescences parenchymateuses.

En 1903 encore, M. Auclair publia la suite de ses importantes recherches sur les poisons adipo-cireux des microbes en général. Il avait, entre autres, extrait du bacille diphtérique, des corps gras (adipo-cires) qui injectés sous la peau et dans la trachée, déterminaient

des lésions constantes. Sous la peau, c'étaient des lésions nécrotiques et fibrino-plastiques telles qu'il les assimilait absolument à des fausses-membranes. Dans le poumon, c'étaient des broncho-pneumonies typiques avec exsudation fibrineuse. Il avait ainsi du même coup isolé les lipoïdes diphtériques et décrit deux des principales lésions qu'ils sont susceptibles de déterminer.

Aussi ne saurait-on pas assez s'étonner que les travaux ultérieurs sur le bacille diphtérique ou ses toxines ne fassent même pas mention de ses recherches.

En 1909 et 1911, M. Cruveilhier relata ses recherches sur une endotoxine extraite du bacille diphtérique suivant la méthode de Besredka (trituration en présence de NaCl). Mais c'était en somme sous une autre forme, la reprise des expériences de Bandi et Gagnoni, dont nous avons parlé.

En février 1911, enfin, MM. Nicolle et Loiseau firent paraître dans les *Annales de l'Institut Pasteur* un important travail sur : « Les facteurs de toxicité des bactéries ». Après avoir étudié entre autres les lésions locales secondaires aux injections de bacilles diphtériques, de toxicité différentes, et classifié ces lésions, en fonction du sérum antitoxique, ils constatent que le sérum antidiphtérique médicinal, n'a aucune action sur les lésions localement provoquées par les bacilles. Plus encore, il aggraverait ces lésions. Ils montrent enfin, expérience cruciale, que si un cobaye ayant préalablement reçu, dans les veines de préférence, du sérum antidiphtérique frais, est inoculé dans les veines aussi le lendemain avec des bacilles vivants, même atoxiques,

il présente des accidents très graves, caractéristiques.

De ce fait, et de l'aggravation des lésions locales par le sérum antitoxique par eux constatée, ils concluent à l'action albuminolytique, bactériolytique du sérum.

Pour eux en effet, ce sont là des accidents relevant de la « substance fondamentale » du bacille. Cette « substance fondamentale » ne serait autre que des albuminoïdes du bacille; de sorte que, étant admis le pouvoir lytique du sérum « médicinal », ce sérum en serait le véritable « réactif ».

Nous montrerons plus tard comment ces idées et expériences peuvent, à notre sens, prêter à critique. Nous dirons cependant dès maintenant que la conception de « l'endotoxine » substance « albuminoïde » est trop simple. Les poisons constitutifs du bacille diphtérique sont non pas *un*, mais *multiples*, dont les principaux nous paraissent devoir être : des globulines, des lipoides, des protéides.

Ces réserves faites, d'ailleurs, nous admettons pleinement la conclusion générale de MM. Nicolle et Loiseau :

« Parmi les facteurs de toxicité du bacille diphtérique, l'un constant est représenté par la substance fondamentale (poisons constitutifs), — l'autre inconstant, par la toxine soluble ».

Nous voyons donc que la notion des poisons constitutifs du bacille diphtérique est assez volontiers admise aujourd'hui.

La nature de ces poisons n'est par contre que bien peu connue. Sans doute, Wassermann avec l'éthyl-diamine, Whitmann avec le chloroforme, avaient bien pu dis-

soudre partie des lipoïdes. Les liquides de Kossel et de Bandi en contenaient sans doute aussi avec des protéides et des globulines. Mais il est évident que ces recherches, pour intéressantes qu'elles soient, étaient très incomplètes.

Seul, M. Auclair a vraiment commencé l'analyse du bacille diphtérique en isolant et étudiant ses poisons adipo-circux.

A notre connaissance, par contre, personne encore n'a vraiment isolé les substances protoplasmiques.

*Dans ce travail, nous rapporterons les résultats de nos recherches, sur les lipoïdes et sur les substances protéiques du bacille diphtérique.*



## LIPOIDES

### GÉNÉRALITÉS. PRÉPARATION. CARACTÈRES

---

L'extraction des lipoïdes du bacille diphtérique est des plus aisées. Il suffit en effet de traiter les bacilles par les solvants ordinaires de ces corps : alcool, éther, chloroforme, etc.

Les cultures ayant été faites en ballons sur bouillon Martin sont filtrées sur papier Chardin dès que le premier voile est tombé, c'est-à-dire du 4<sup>e</sup> au 6<sup>e</sup> jour, afin d'avoir des bacilles jeunes et encore peu toxiques.

Les microbes dûment lavés à l'eau distillée chaude sont mis en un ballon dans de l'eau distillée et portés durant une demi-heure à 100°, ce qui suffit, — ou bien pour plus de sûreté, successivement à 110°, 105° et 100°, — une demi-heure à chaque degré. On détruit ainsi toute toxine soluble. Si, en effet, l'on traite de même une toxine soluble très active, elle perd toute vertu pathogène.

Filtrés après passage à l'autoclave, les bacilles sont cueillis sur filtre et plongés dans le solvant choisi. On peut dès lors au choix employer un appareil à distillation continue (type Soxlet), ou plus simplement, laisser en contact à température modérée bacilles et solvant, en

ayant soin d'agiter le tout fréquemment. La seconde méthode a le seul inconvénient de demander plus de temps.

Quel qu'il soit, le solvant prend rapidement une teinte ambrée, qui d'abord légère, se fonce de plus en plus dans la suite surtout à la lumière.

Par évaporation au bain-marie ou dans le vide, on obtient un résidu amorphe, d'odeur pénétrante, vivement coloré en brun : *c'est l'extrait.*

L'extraction est complète au bout de 6 à 8 jours. Si l'on fait des extractions fractionnées successives à l'alcool, à l'éther et au chloroforme, il faut en moyenne avec l'appareil à distillation continue : 4 jours pour l'alcool, 3 jours pour l'éther, 3 jours pour le chloroforme.

Quand les bacilles sont complètement dégraissés, ils présentent une couleur jaune argile. Séchés, ils sont très légers, surnagent quand on les met dans l'eau et leur pulvérisation est très difficile. Si on les colore, on s'aperçoit qu'ils ont conservé leur pouvoir tinctorial et qu'ils ne se décolorent pas sous l'action du Gram : ils sont seulement alors un peu moins alcoolo-résistants. *L'opinion d'après laquelle les bacilles doivent leur résistance à la solution iodo-iodurée à leurs graisses et cires, est donc inexacte.*

La composition chimique de l'extrait est complexe. Mais il est en majeure partie fait de graisses neutres, d'acides gras et de lécithines.

On peut faire des épuisements successifs à l'alcool à 90°, à l'éther, au chloroforme, etc., ou traiter massivement les

corps bacillaires par un mélange de ces divers solvants. Nous employons de préférence un mélange à parties égales d'alcool à 90° et d'éther sulfurique.

La prédominance presque exclusive des graisses fait qu'on peut englober tous ces extraits sous le nom aujourd'hui courant de lipoides, mais nous préférons, évitant ainsi de préjuger de leur composition chimique, les nommer du nom de leur solvant : alcoolo-diphtérine éthéro-diphtérine, chloroformo-diphtérine, alcoolo-éthéro-diphtérine, etc.

L'alcoolo-diphtérine, toujours plus abondante, se présente comme une substance amorphe, finement granuleuse au microscope, visqueuse, collante, brun jaune. Son odeur est amère et pénétrante. Elle s'émulsionne assez aisément par trituration dans l'eau carbonatée (carbonate de soude à 1 p. 100).

L'éthéro-diphtérine, beaucoup moins abondante, de couleur jaune cire, de consistance pâteuse, comme de la lanaline, a une odeur rance très accusée. Elle est amorphe également, d'aspect plus vraiment grasseyé que l'alcoolo-diphtérine et tache le papier. Elle est presque impossible à émulsionner par l'eau carbonatée. L'huile d'olive n'en dissout qu'une très faible partie, mais l'émulsionne en totalité, de sorte que pour l'employer, le mieux est de la traiter par une faible quantité (quelques gouttes) d'huile lavée à l'alcool, puis par l'eau carbonatée qui émulsionne le tout.

La chloroformo-diphtérine (extrait chloroformique après épuisement à l'alcool et à l'éther) n'existe qu'en quantités infinitésimales, et il faut traiter de très

grandes quantités de bacilles pour obtenir à peine quelques centigrammes d'une substance blonde, d'odeur fade généralement amorphe avec parfois quelques fins cristaux effilés. Sa rareté fait qu'elle est difficile à expérimenter.

Les extraits ainsi préparés peuvent être employés en quantités variables.

L'étendue de la lésion dépend en effet avant tout de la quantité de toxine. Dans la règle, quelle que soit la voie choisie, et suivant les lésions qu'on désire déterminer, la quantité oscillera entre 2 et 20 centigrammes, cette dernière dose étant une dose extrême.

## ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

---

Nous avons expérimenté les lipoides diphtériques par 6 voies :

- Voie cutanée
- muqueuse;
- trachéale;
- péritonéale;
- vasculaire;
- nerveuse.

Ce sont les résultats de ces expérimentations que nous allons rapporter maintenant.

### I

#### **Voie cutanée.**

Nous nous sommes adressé à des extraits de 4 sources différentes :

A. — *Extraits de bacilles de toxicité moyenne* : *Bac. 261* (Institut Pasteur); *Bac. C.* (Echantillon personnel).

B. — *Extraits de bacilles de toxicité forte* : *B. Américain* (Institut Pasteur).

C. — *Extraits de bacilles de toxicité nulle* : *B. Brienne* (Institut Pasteur).

**A. — Extraits de Bacilles de toxicité moyenne.**

**I. — BACILLE 261 (Institut Pasteur).**

**Etude d'ensemble.** — Dans les heures qui suivent l'injection sous-cutanée, apparaît un œdème diffus, mou bien que non dépressible, indolore. Pendant quelques heures, la lésion s'étend, formant un œdème gélatiniforme, plaqué sur la paroi. Puis, l'infiltration se limite et s'indure. Les bords en deviennent épais, en bourrelet, mais le maximum d'épaisseur est au centre. Il n'y a ni rougeur, ni douleur, et c'est à peine si l'on perçoit quelques petits ganglions dans les gangues graisseuses voisines.

*Les troubles généraux sont minimes ou nuls.* La température est peu ou pas modifiée; l'état général reste bon. Les jours suivants, on observe parfois un peu de tristesse avec hérissément du poil, et toujours, une chute du poids, généralement assez marquée : 40-60 grammes. Mais rapidement, tout rentre dans l'ordre.

Quand par contre la mort doit être précoce, les troubles généraux sont d'emblée très marqués, l'amaigrissement progressif, rapide, sans retour.

Quand il y a infection secondaire, l'œdème est très étendu, envahissant toute la paroi abdominale, rouge, chaud, douloureux, épais, mou. La lésion s'abcède rapidement, donnant un pus banal, ou de très bonne heure, la mort survient, et l'on trouve à l'autopsie un décollement considérable de la peau.

Quoi qu'il en soit, dans les cas ordinaires, 2 à 3 jours

après l'injection, l'œdème commence à se limiter, forme un disque plus ou moins épais qui s'indure, présentant souvent à son centre un acumen et prend une consistance fibro-cartilagineuse. La tumeur est tantôt uniforme et régulière, tantôt polylobée.

Dès ce moment, si on l'incise sur la ligne moyenne, on trouve au centre de la plaque œdémateuse un noyau plus ou moins développé de nécrose, masse caséuse blanc-jaunâtre, grumeleuse, consistante, épaisse. Ce noyau existe déjà d'ailleurs 24 heures après l'injection.

*La nécrose est donc très rapide.*

Si on laisse évoluer la lésion, de deux choses l'une : ou bien elle reste diffuse et sous-cutanée ou elle se ramasse, l'œdème périphérique disparaît, et il se forme une petite tumeur saillante, véritable abcès.

1<sup>er</sup> CAS. — L'œdème se limite très lentement et s'indure, prenant une consistance fibro-élastique. Parfois alors, il présente une zone centrale rénitente ou dépressible. Mais le plus souvent, la consistance est uniformément dure. La réduction est très lente et progressive. Après plusieurs semaines, ce n'est plus qu'un petit noyau gros comme une lentille ou un grain de plomb enchâssé dans le derme, ou une bride rameuse. La disparition complète est toujours très longue.

2<sup>e</sup> CAS. — L'œdème en même temps qu'il se limite se soulève et saille en son centre, saillie d'une rénitence élastique rarement fluctuante, recouverte d'une peau nette, sèche, non rouge, de température normale, mais luisante au milieu et présentant à la périphérie des couronnes concentriques de squames fines.

Il s'agit vraiment là d'un abcès constitué par le foyer central de nécrose qui tend à s'extérioriser.

L'œdème périphérique disparaissant complètement, il ne demeure bientôt plus que cette tumeur hémisphérique saillant de plus en plus au-dessus des plans voisins, semblable à une bille enchâssée et prête à s'énucléer.

L'évolution est variable. Là encore, la régression et la résorption sont possibles, extrêmement lentes. Plus souvent, l'ouverture se fait, et peut se faire selon deux modes différents :

a) *Amincissement progressif central* de la peau, puis *ouverture*.

b) *Formation d'une escharre centrale* précédée de l'apparition d'une tache violacée, ecchymotique.

Dans l'un et l'autre cas, l'ouverture donne immédiatement issue à un séro-pus, sérosité louche où nagent des grumeaux, rarement à du pus vrai. Mais la collection ne se vide pas, la petite tumeur reste saillante, déprimée seulement à son sommet au lieu de la petite ouverture dont les bords s'affaissent sur le contenu. Celui-ci est formé par un pus épais et dense, magma grumeleux, consistant comme du mastic, impossible à aspirer avec une pipette même large, inodore, véritable boubillon que parfois on peut faire sortir en un petit boudin vermiforme par la simple pression.

La collection ouverte, la petite ouverture reste béante, atone, ou se couvre d'une croûte brunâtre qui l'occlut.

L'élimination en est extrêmement lente et requiert plusieurs semaines pour être complète. Elle laisse à sa

suite une petite cicatrice parfois déprimée, violacée ou blanchâtre.

*Si minime donc soit la lésion, et quelle que soit son évolution, il y a toujours nécrose plus ou moins étendue et précoce.*

Cette extrême précocité de la nécrose et cette rapidité d'apparition des lésions macroscopiques, contrastent avec la lenteur ultérieure de leur évolution et de leur résorption.

Dans aucun cas, sur 22 animaux inoculés, il ne s'est produit d'escharification initiale.

**Histologie du bourbillon.** — L'examen du pus étalé sur lame, se montre constitué en majeure partie de fibrine granuleuse ou fibrillaire, mais surtout granuleuse, et de polynucléaires très altérés, à contours vagues à noyau irrégulier, diffus, comme laqué, prenant uniformément les couleurs ou ne se colorant plus. Dès maintenant donc nous pouvons constater que ce n'est là que la structure des lésions bourbillonneuses déterminées par le bacille diphtérique lui-même et de la fausse membrane. *Le bourbillon n'est autre chose, au point de vue histologique, qu'une fausse membrane sous et intra-cutanée.*

**Bactériologie.** — L'examen microscopique et la culture du pus des bourbillons y décèlent *très souvent l'existence d'un ou de plusieurs microorganismes.* Ce sont d'ailleurs presque toujours les mêmes : staphylocoque blanc, B. subtilis, diplocoque pseudo-pneumocoque. Nous croyons avec MM. Nicolle et Loiseau *qu'il faut les con-*

*sidérer comme de simples saprophytes* sans action effective sur l'évolution de la lésion et ce pour plusieurs raisons. D'abord parce que leur présence n'est pas constante et qu'il existe des bourbillons amicrobiens. Ensuite, parce que leur valeur pathogène propre est très minime. Enfin parce que leur présence qui vaudrait s'il s'agissait de cas isolés, ne vaut plus à cause de son extrême fréquence.

*Il existe d'ailleurs des lésions relevant d'infections secondaires.* Elles sont très aisées à reconnaître. Tantôt en effet, il s'agit de pus vrai, bien lié, jaune, pus chaud, typique. Tantôt, après l'injection, apparaît un œdème énorme, chaud, épais, envahissant toute la paroi abdominale, dépressible avec parfois crépitation fine. La mort est rapide, et l'autopsie montre un décollement cutané très étendu, contenant un pus séro-sanguinolent d'odeur infecte, dans lequel on trouve le plus souvent du *B. perfringens*.

*Les infections secondaires sont complètement indépendantes de l'opérateur.* Elles apparaissent en effet en dépit des plus grands soins d'asepsie et d'antisepsie (stérilisation de la peau à la teinture d'iode après épilation, injection dorsale, substances rigoureusement stérilisées à l'alcool ou l'éther.

C'est d'ailleurs un fait bien connu que cette propension des injections toxiques à l'infection secondaire et au saprophytisme. Il est en tout cas bien en rapport avec le polymicrobisme des lésions diphtériques où qu'elles siègent (fausses membranes, broncho-pneumonie).

**Déterminisme des lésions.** — *L'étendue des lésions est absolument indépendante de la quantité du véhicule qui fut généralement de 1 centimètre cube.*

Par contre, *elle est en rapport direct avec le poids de toxine employée.* Quelle que soit cette quantité, la lésion, au moins la lésion histologique est toujours la même, appréciable macroscopiquement quand la proportion de toxine est suffisante, minime d'étendue et seulement constatable microscopiquement dans le cas contraire.

*Le véhicule employé* (eau carbonatée) *ne saurait être rendu responsable* du moindre accident local. L'expérience suivante le démontre bien. Trois cobayes reçoivent d'un côté 5 centigrammes d'extrait en suspension dans 6 1/10 de centimètre cube d'eau carbonatée; de l'autre 6 1/10 de centimètre cube d'eau carbonatée simple sans toxine. A la suite, on n'observe aucune lésion de ce dernier côté; de l'autre se développe la lésion habituelle.

*La toxine soluble enfin ne peut nullement entrer en ligne de compte.* Les bacilles employés furent en effet passés successivement à 115°, 110°, 100°, une demi-heure à chaque degré et de la toxine soluble très active ayant subi le même traitement s'est montrée absolument inoffensive localement.

Nous avons dit que les lésions déterminées par les lipoïdes du B. diphtérique sont constantes. Deux fois seulement l'injection ne fut suivie d'aucun trouble local apparent. Mais il s'agissait de cobayes mal maintenus et l'injection avait été poussée dans le péritoine : l'un d'eux en effet mourut 9 jours après, et à l'autopsie, on trouva une péritonite pariétale pseudo-membraneuse;

l'autre qui fut sacrifié dans le même temps présentait de la péritonite viscérale.

Parfois enfin, on croit à un insuccès alors que l'injection a été faite sous l'aponévrose, en plein muscle.

**Résumé.** — En résumé, de la constance des lésions observées à la suite de l'injection de lipoïdes de B. 261, de l'inconstance des infections secondaires, de l'innocuité absolue du véhicule, de la destruction complète préalable de la « toxine soluble » des bacilles, nous devons conclure que ces lésions relèvent bien de l'action locale de ces poisons.

*Les poisons adipo-cireux du B. 261 déterminent au lieu même où on les injecte une lésion caractérisée par une nécrose locale avec exsudation fibrineuse abondante et une diapédèse leucocytaire, nécrose qui se résorbe ou s'élimine par ouverture selon les cas.*

**Action comparée des diverses sortes d'extraits.** — Nous avons employé comparativement les extraits fractionnés : alcoolo-diphthérine, éthéro-diphthérine et l'extrait total éthéro-alcoolique.

Les lésions dans leur mode et leur évolution se sont toujours montrées les mêmes, quelle que soit la nature de l'extrait : aussi, n'employons-nous plus actuellement que l'extrait total éthéro-alcoolique.

## II. — BACILLE C. (Echantillon personnel).

**Nature de l'extrait.** — Extrait total éthéro-alcoolique.

**Résultats expérimentaux.** — 5 cobayes ont été inoculés :

3 ont présenté des lésions cutanées; 2 des lésions musculaires.

Des premiers, l'un fut laissé à son évolution : c'était une femelle. Le 30 août 1910, elle reçut 5 centigrammes d'extrait sous la peau. Le 31, existait un œdème dur avec en surface une zone ecchymotique. Le 1<sup>er</sup> septembre, une escharre s'était constituée dont la croûte tombée avait laissé à nu *un chancre* à bords rosés, à pic, durs. Ce chancre persista longtemps, et le 30 septembre, il n'en restait plus qu'une petite cicatrice indurée; l'état général était excellent. Le 27 octobre, elle avorta. Malgré sa grossesse, elle n'augmentait guère de poids depuis le 15 octobre. Le 29 octobre, on la trouva morte dans sa cage.

Les deux autres furent biopsiés.

Ils avaient l'un et l'autre reçu 5 centigrammes d'extrait sous la peau.

L'un inoculé le 29 août 1910, fut biopsié le 31. Il présentait au lieu de l'injection un œdème en placard dur, élastique. Incisée après excision, cette lésion se montra constituée par une masse caséuse centrale et une gangue œdémateuse dure, périphérique. La nécrose était donc déjà complète 48 heures après l'injection.

L'autre, inoculé le même jour et dans les mêmes conditions, présenta les mêmes lésions, et fut biopsié le 2 septembre. La masse excisée comprenait un noyau caséux central, une gangue fibro-œdémateuse périphérique. L'injection ayant été faite aux confins du derme et de l'aponévrose, celle-ci était recouverte d'un placard pelliculaire grisâtre, *véritable fausse membrane*.

Pour les deux derniers, l'injection fut faite involontairement dans la paroi musculaire et détermina une lésion nécrotique intramusculaire. Injectés l'un et l'autre le 29 août avec 5 centigrammes d'extrait éthéro-alcoolique, ils moururent tous les deux, l'un le 11 novembre après avoir accouché, l'autre le 24 novembre.

*En résumé, donc 5 cobayes ayant été inoculés avec des lipoides, d'un échantillon personnel de B. C., ont tous présenté de la nécrose locale; un seul eut une escharre.*

#### **B. — Extraits de Bacilles de forte toxicité.**

##### **BACILLE AMÉRICAIN (Institut Pasteur).**

8 cobayes ont été inoculés avec l'extrait éthéro-alcoolique du B. américain.

Cet extrait fut préparé avec des bacilles *vivants*, traités directement par le solvant, après lavages répétés à l'eau distillée tiède.

De ces 8 cobayes, 4 reçurent préalablement 5 centimètres cubes de sérum antitoxique dans le péritoine, les autres non. L'évolution des lésions immédiates fut la même chez les uns et les autres, et les non injectés au sérum ne présentèrent pas plus que les autres d'accidents secondaires pouvant relever de traces persistantes de toxine soluble. Celle-ci dans les extraits directs est donc ou nulle, *ou très minime*, ou très atténuée.

Chez 5, l'injection fut sous-cutanée; chez les 3 autres, elle fut intramusculaire.

Chez les premiers qui reçurent de 0 gr. 05 à 0 gr. 025 d'extrait, il y eut lésion semblable. Le lendemain de l'injec-

tion, un œdème diffus, étendu, s'est constitué, mou à la périphérie, dur, blindé au centre. Le jour suivant, l'œdème périphérique a diminué ou disparu, le blindage s'indure davantage. L'évolution varie alors.

Chez les uns, une escharre apparaît rapidement au centre, plus ou moins étendue et épaisse dont la croûte tombant laisse à nu un chancre rosé, sec, qui régresse lentement comme l'induration sous-jacente et finit après un temps toujours très long, 15-20 jours, par disparaître complètement.

Chez les autres, se constitue un bourbillon qui s'ouvre en son sommet par une escharre, et disparaît lentement, partie par résorption, partie par évacuation.

*Dans tous les cas donc, escharre précoce ou tardive.*

Trois cobayes furent inoculés dans la paroi musculaire et présentèrent la même tumeur intramusculaire que ceux inoculés avec les extraits d'autres échantillons.

*En résumé, tout comme ceux du B. 261, et du B. C., les lipoides du B. Américain, B. à forte toxicité, sont nécrosants. Mais alors que l'escharre est rare avec les premiers, elle paraît constante avec les seconds.*

#### C. — Extraits de Bacilles de toxicité nulle.

BACILLE BRIENNE (Institut Pasteur).

L'extrait employé fut un extrait éthéro-alcoolique de bacilles vivants préalablement lavés.

6 cobayes furent inoculés avec des quantités de toxine variant de 15 à 2 centigrammes.

*Les lésions observées à la suite furent dans l'ensemble les mêmes que celles obtenues avec les extraits d'autres espèces.*

Les 6 animaux inoculés présentèrent : 2 des bourbillons; 2 une tumeur locale non ouverte; 2 des escharres précoces avec chancres.

## II

### **Voie péritonéale.**

L'expérimentation sous-cutanée nous ayant montré que les lésions sont indifférentes de l'origine et de la nature de l'extrait, nous n'avons employé que l'extrait éthéro-alcoolique soit de bacilles à toxicité moyenne (261, C), soit de bacilles à toxicité forte (Américain)

Le péritoine réagit à l'endroit de l'alcool-éthéro-diphthérine de la même façon que la peau. Là encore, les lipoïdes diphthériques se montrent irritants et nécrosants, et dans une certaine mesure, capables de déterminer des désordres généraux. Mais cette dernière action est beaucoup moins certaine que la première. Par contre, l'action irritante et nécrosante est constante et toujours très marquée.

15 cobayes ont reçu par voie péritonéale des doses d'alcool-éthéro-diphthérine variant de 2 à 10 centigrammes

10 furent sacrifiés de 3 à 12 jours après l'injection.

1 mourut spontanément.

4 ont été laissés à leur évolution.

Quelle que soit la quantité de toxine injectée, l'animal subit toujours une baisse de poids beaucoup plus mar-

quée qu'après l'injection sous-cutanée. L'un tombe de 505 à 395 grammes; un autre de 605 à 498 grammes; d'autres de 395 à 295 grammes, de 380 à 280 grammes, de 380 à 290 grammes, de 380 à 345 grammes, etc.

Les lésions observées à l'autopsie sont variables avec la date de l'inoculation, la quantité de toxine employée, le lieu où l'injection a été faite. Elles sont d'autant plus étendues que le liquide de suspension était plus abondant.

*Mais elles sont constantes.*

Après 2 jours, elles sont pleinement constituées; après 12-14 jours, elles sont en grande partie résorbées.

Quand l'injection a été faite dans le grand épiploon, on trouve dans celui-ci de véritables abcès enkystés dans les feuillets épiploïques qui leur forment souvent une capsule assez dense. Le pus de ces abcès est formé par un magma caséux, blanchâtre, dense, demi-sec, comprenant une substance prédominante, amorphe, grumeleuse, semblable à celle de tous les caséums, et des polynucléaires en désintégration. Quand la lésion n'est pas très avancée, on trouve au pourtour de la zone de désintégration une infiltration des téguments par des cellules embryonnaires et *des éosinophiles* souvent très nombreux, pouvant même envahir les parois intestinales voisines, mais beaucoup plus rares que dans les lésions pulmonaires comme nous le verrons.

Dans ce pus, on ne trouve pas de microorganismes, et la culture en est négative.

Le reste de l'épiploon est congestionné.

Quand l'injection a été faite dans la cavité péritonéale, le péritoine se montre à l'ouverture très congestionné, baigné d'ascite et dans la règle, on trouve contre la paroi, ou sur le mésentère des masses caséeuses en plus ou moins grand nombre. Les viscères, foie, reins, rate surtout, sont tapissés d'exsudats pseudo-membraneux.

Plus rarement, la réaction très minime se borne à de la péritonite exsudative avec adénopathies mésentériques.

Dans un cas où la mort survint 5 jours après l'injection de 4 centigrammes d'extrait éthéro-alcoolique, on trouva à l'ouverture du ventre un large placard de péritonite plastique pariétal avec exsudat pseudo-membraneux et adhérences en voie d'organisation très vascularisées, unissant à la paroi gros intestin et queue du pancréas.

*Morphologiquement et histologiquement, c'était une véritable fausse membrane.*

Dans deux cas où l'autopsie fut faite 12 et 14 jours après l'inoculation, il ne fut trouvé nulle lésion caséeuse, mais des adénopathies mésentériques volumineuses, centres de péritonite plastique interintestinale et vestiges certains de lésions récentes résorbées.

Des 4 animaux laissés à leur évolution, tous ont survécu. Ils avaient reçu de quelques centigrammes à 10 centigrammes d'extrait, et n'ont présenté que cette chute de poids signalée. Mais un certain nombre des cobayes sacrifiés, le furent alors qu'ils avaient énormément baissé de poids (98, 99, 100 grammes), et l'on ne

peut préjuger de ce qu'ils seraient devenus dans la suite.

*En résumé donc, l'injection dans le péritoine de lipoïdes diphtériques détermine des lésions d'inflammation et de nécrose, avec troubles momentanés de la nutrition. Ces lésions locales peuvent se présenter sous trois aspects différents : abcès nodulaires intra-épiploïques, péritonite pseudo-membraneuse, péritonite plastique, celle-ci tardive et secondaire à l'évolution locale de l'une des deux premières. Bien que mort puisse s'ensuivre, leur action sur l'état général, aux doses moyennes du moins, ne semble être que légère.*

### III

#### **Voie trachéale.**

La voie trachéale est certainement l'une des plus intéressantes à étudier.

L'extrait employé fut toujours l'extrait total éthéro-alcoolique en suspension dans de l'eau carbonatée.

L'injection intratrachéale est des plus aisées, mais il convient de bien isoler la trachée, d'employer une aiguille coudée, de pousser l'injection très lentement et de relever fortement l'animal de manière à lui maintenir la tête presque verticale.

Le volume de l'injection doit être d'environ  $\frac{3}{4}$  à 1 centimètre cube.

Dans ces conditions, les lésions sont constantes.

Leur étendue varie avec les sujets et avec la quantité de substance injectée; leur degré, avec leur âge.

Les quantités moyennes employées (8 à 2 centigrammes) n'amenant pas la mort le plus souvent, ou l'amenant tardivement, il faut sacrifier les animaux en série.

15 cobayes, ainsi inoculés ont été sacrifiés de 2 heures à 14 semaines après l'injection.

Quand on sacrifie un cobaye quelques heures après l'injection intratrachéale, les poumons apparaissent le plus souvent distendus, blancs dans l'ensemble ou saumon très pâle avec ou sans quelques zones sombres formant placards ou piqueté. Ils sont peu denses, surnagent et laissent écouler à la coupe une sérosité plus ou moins abondante.

Dans les jours qui suivent l'injection, le poumon est rosé, congestionné, dense; on peut même y voir des hémorragies sous-pleurales.

Dans certains cas enfin, il y a de véritables foyers d'hépatisation.

Généralement, on ne trouve rien d'anormal dans le larynx, la trachée et les bronches. Dans un seul cas, ils étaient tapissés d'un exsudat grisâtre, collant, cohérent.

Les symptômes fonctionnels sont apparemment minimales. C'est à peine si après l'injection on observe un peu de polypnée vite disparue d'ailleurs. Dans certains cas, cependant, on assiste à un tableau plus particulier. Le lendemain de l'injection et les jours suivants, l'animal au lieu d'avoir repris sa vie normale, reste triste, a de la dyspnée, pousse des cris plaintifs et rauques. Si on le sacrifie, on trouve des lésions pulmonaires très étendues.

Les troubles généraux, mis à part ces derniers cas, se bornent à un amaigrissement passager.

Certains cobayes ont reçu successivement plusieurs injections à intervalles variables sans en paraître plus incommodés.

Dans la règle même, il supportent mieux les injections suivantes que la première.

Cependant, l'autopsie décèle constamment des lésions pulmonaires plus ou moins étendues.

**Examen histologique.** — Les lésions histologiques vont de la congestion simple à la broncho-pneumonie véritable. Elles varient d'ailleurs avec le moment de l'examen, car elles semblent régresser assez rapidement quand elles n'évoluent pas vers l'hépatisation grise.

Ce sont des lésions très particulières en ce que les éosinophiles semblent y jouer un rôle très important dans les phases initiales du moins.

Aussi croyons-nous intéressant de rapporter en détail quelques examens histologiques :

**N° 93.** — Poids : 610 grammes.

Quantité d'extrait éthéro-alcoolique injectée, 5 centigrammes en 1 centimètre cube d'eau carbonatée.

Date de l'injection : 2 heures.

*Microscope Leitz.* — Oc. 1. Obj. 2,

Au centre de la coupe, nappes de tissu condensé plus particulièrement dense autour des bronches. Au sein de ces nappes où semblent noyées les lumières bronchiques, structure alvéolaire disparue; seules persistent quelques alvéoles exagérément dilatées.

Autour des bronches, plus particulièrement entre la paro

bronchique et l'anneau cartilagineux, présence d'un ou plusieurs amas d'aspect lymphoïde.

Quand on s'éloigne du centre, la condensation est de moins en moins marquée, les alvéoles de plus en plus nombreux séparés par des travées très épaissies. A la périphérie, structure pulmonaire normale, sauf en certains points autour des vaisseaux et de bronches enserrés dans des noyaux de condensation.

Dans les alvéoles, présence d'une substance homogène, rosée, apparemment amorphe.

Oc. 1. Obj. 6 et Immersion 1/12.

GROSSE BRONCHE. — *Epithélium* apparemment normal.

*Axe conjonctif des replis épithéliaux* : tissu conjonctif œdématisé, dissocié par des cellules rondes pâles, à nucléoles, semblant réduites à leur noyau. Rares polynucléaires. Nombreuses cellules éosinophiles, arrondies ou allongées en raquette selon l'axe du stroma conjonctif, à noyau pâle, à granulations très visibles, parfois essaimées. On en voit dans les couches épithéliales profondes, insinuées entre les cellules. Dans la lumière, mêmes cellules éosinophiles mêlées à des cellules épithéliales desquamées.

*Muscleuse* dissociée par des traînées de cellules embryonnaires et par des éosinophiles nombreux.

*Tissu aréolaire sous-muqueux* : aréoles distendues par de la fibrine.

Le long des travées aréolaires, cellules embryonnaires, et cellules éosinophiles.

Dans le tissu aréolaire même, coupes de capillaires à paroi œdémateuse, dans la lumière desquels se trouvent des éosinophiles et des hématies.

De place en place, traînées de lymphangite et agglomérats lymphoïdes à structure ganglionnaire.

BRONCHES MOYENNES. — *Epithélium* : Cellules tuméfiées, en partie desquamées et dissociées par des cellules éosino-

philes, s'insinuant entre elles au point de sembler faire partie du revêtement épithélial.

*Lumière* : exsudat fibrineux emprisonnant des éosinophiles seuls ou associés à des cellules épithéliales desquamées.

PETITES BRONCHES. — Lésions plus marquées encore. Exsudat fibrineux occupant toute la lumière bronchique avec de nombreux éosinophiles.

VAISSEAUX. — Gros et moyens vaisseaux juxta-bronchiques entourés d'une gaine d'infiltration embryonnaire.

*Artères* : entre les fibres élastiques, traînées de cellules embryonnaires et très nombreux éosinophiles s'observant jusque sous la couche endothéliale.

Dans la zone conjonctive périartérielle, nombreux éosinophiles, disséminés sans ordre.

Dans la lumière artérielle même, on observe des éosinophiles mêlés de leucocytes et d'hématies.

*Veines* : remplies de sang. Mais complètement dépourvues d'éosinophiles.

*Capillaires péribronchiques* bourrés d'éosinophiles.

ALVÉOLES. — *Au foyer maximum des lésions*, complète disparition de la structure alvéolaire.

Lumières alvéolaires remplies par des cellules épithéliales desquamées mêlées d'éosinophiles très nombreux. L'alvéole entière est remplie par un exsudat fibrineux s'insinuant entre les cellules.

Les parois alvéolaires sont épaissies, distendues par des capillaires remplis d'hématies, et infiltrées, œdématiées.

Les éosinophiles partout nombreux, le sont particulièrement dans les alvéoles péribronchiques. Ils peuvent même être assez abondants pour former dans les alvéoles des grappes serrées : on dirait vraiment alors des *alvéolites à éosinophiles*.

Les parois alvéolaires sont de même richement peuplées d'éosinophiles, alors que les neutrophiles sont très rares.

Les lésions vont se dégradant irrégulièrement à la périphérie. Le processus de desquamation épithéliale s'atténue ainsi que le processus éosinophilique.

Il ne reste bientôt plus à la périphérie que le réseau fibrineux englobant de rares cellules épithéliales, des hématies et quelques éosinophiles.

Par contre, la congestion est beaucoup plus marquée, et l'on peut même observer de véritables suffusions sanguines dans les alvéoles.

Dans les alvéoles enfin, outre les cellules épithéliales desquamées et les éosinophiles, on trouve fréquemment à la périphérie surtout de grandes cellules à protoplasme basophile, à noyau clair et à *granulations pigmentaires* et des *corpuscules arrondis* d'un diamètre un peu supérieur à celui d'un globule rouge, uniformément colorés en rose sombre et semblant présenter à la périphérie un noyau aplati très basophile.

Nous verrons que ces cellules peuvent avoir une certaine importance.

PLÈVRE. — Généralement peu touchée. En certains points cependant on observe de la desquamation endothéliale avec exsudation fibrineuse.

TRACHÉE. — Lésions discrètes de trachéite, avec présence de nombreux éosinophiles dans la lumière trachéale, entre les cellules de revêtement, dans la basale, dans les capillaires sous-épithéliaux.

N° 96. — *Cobaye*. — Poids : 665 grammes.

Quantité d'extrait injecté : 5 centigrammes :

Date de l'injection : 24 heures.

Obj. 2. — Énorme bloc d'hépatisation percé seulement de lumières bronchiques et de quelques rares alvéoles fusionnés et très dilatés. Disparition de toute structure alvéolaire.

Obj. 6 et Immersion 1/12.

BRONCHES. — Lésions de bronchite simple ou suppurée. (Exsudat fibrineux; polynucléaires, cellules épithéliales desquamées).

*Parenchyme pulmonaire* : alvéoles remplis de cellules épithéliales tuméfiées et de polynucléaires avec exsudat fibrineux. Les éosinophiles sont encore très nombreux, mais beaucoup moins que dans le cas précédent. Ils sont le moins nombreux au foyer maximum des lésions. A celui-ci, en certains points, agglomérats de polynucléaires neutrophiles, mais sans désintégration donnant la figure de petits abcès crus.

Nous venons de rapporter deux types particulièrement marqués de lésions pulmonaires consécutives à l'injection trachéale de lipoïdes diphtériques.

Comme nous le disions, ces lésions sont constantes, mais il s'en faut qu'elles soient toujours aussi marquées. Dans certains cas même, on n'observe que de la congestion pulmonaire, avec en bordure surtout quelques noyaux constitués par des cellules embryonnaires.

L'évolution des lésions pulmonaires secondaires à l'injection de lipoïdes diphtériques dans la trachée est rapide. Rapidement, comme nous venons de le montrer, elles sont constituées. Leur régression est plus lente bien que toujours assez rapide; et dans la règle quelques semaines après on n'en trouve plus traces. Fait important, *jamais elles n'évoluent vers la caséification ou la fibrose, contrairement à ce qu'on observe avec l'éthéro et la chloroformo-bacilline.*

*En résumé, l'injection dans la trachée d'extrait éthéro-alcoolique de bacilles diphtériques, détermine des lésions*

*pulmonaires constantes, dans la règle, une broncho-pneumonie plus ou moins étendue et plus ou moins intense, avec éosinophilie locale d'autant plus accusée que la lésion est plus jeune. Il ne semble pas qu'on n'observe jamais de caséification ni de sclérose.*

Il était intéressant de voir si les mêmes processus anomo-pathologiques que déterminent les lipoïdes diphtériques sont également susceptibles d'être provoqués par les bacilles diphtériques eux-mêmes.

Nous avons dans ce but fait à un lapin une injection de bacilles vivants dans la trachée. Il avait reçu préalablement du sérum antidiphtérique et été trachéotomisé.

Il mourut 24 heures après l'injection.

La trachée très congestionnée était tapissée par un exsudat pseudo-membraneux. Les poumons étaient congestionnés et denses.

L'examen histologique nous décèle l'existence d'une broncho-pneumonie en pleine voie d'hépatisation grise. Là encore les éosinophiles sont très nombreux, moins cependant que dans les lésions déterminées par les lipoïdes; il est vrai que ces lésions étaient très avancées.

Nous avons pu enfin faire l'examen histologique de poumons d'enfants morts de broncho-pneumonie, suite de diphtérie.

Dans les broncho-pneumonies simples, banales, on trouve d'assez rares éosinophiles. Il en va autrement dans ces formes de broncho-pneumonies qui sont si typiques, dans la diphtérie, broncho-pneumonie nodulaire hémorrhagique. Les éosinophiles mono ou polynucléaires y sont en effet assez nombreux; ils présentent

des granulations petites, très acidophiles, et l'on peut même trouver comme dans les broncho-pneumonies expérimentales, des essaimages de granulations groupées en grappes, sans noyau apparent.

Il y a donc même tendance au processus éosinophile dans les broncho-pneumonies expérimentales et dans les broncho-pneumonies pathologiques observées chez l'homme.

Mais dans la broncho-pneumonie expérimentale, le processus paraît beaucoup plus intense, sans doute parce que la lésion peut être saisie plus jeune et que la quantité de toxine employée est plus massive.

Il ne faudrait d'ailleurs pas attacher autrement d'importance à ces caractères histologiques. Ils ne sauraient caractériser la broncho-pneumonie diphtérique, mais il était intéressant de faire le rapprochement.

*Quoi qu'il en soit, ces résultats expérimentaux permettent d'envisager sous un jour nouveau la question si discutée déjà de la broncho-pneumonie diphtérique.*

Peter, Sanné, Darier considéraient que « la grande cause de la broncho-pneumonie qui survient dans le cours de la diphtérie, est l'intoxication diphtérique », et Darier pensait que seules les suppurations relevaient des infections secondaires.

Loeffler qui attribuait la présence des cocci dans la fausse membrane à une infection secondaire, croyait que ces cocci « pourraient, cependant, dans certains cas, déterminer une sorte d'érysipèle des muqueuses ».

M. Mosny, reprenant les travaux de Prudden et de Northrup, attribue la broncho-pneumonie diphtérique au

streptocoque, et l'on admet encore aujourd'hui avec lui que « le bacille de Loeffler ne joue aucun rôle dans la détermination des lésions pulmonaires ».

Cette opinion est certainement exagérée. Sans doute, les infections secondaires ont une grande influence dans la production des lésions broncho-pulmonaires. Qu'elles puissent être seules en cause dans certains cas, c'est encore vraisemblable. Mais la vérité, à notre sens, est que dans ces lésions comme dans les autres, les micro-organismes secondaires ont le plus souvent un rôle pathogène de second plan, peut-être tardif, pouvant alors expliquer certains accidents comme la suppuration.

*Le facteur premier de toutes ces lésions est le bacille diphtérique lui-même.* Admettre que la broncho-pneumonie diphtérique est toujours d'origine secondaire, serait aussi outré que de considérer que l'angine diphtérique si fertile en microbes banaux relève de l'action de ces microbes eux-mêmes.

Il n'est d'ailleurs pas exceptionnel de trouver le bacille diphtérique dans la broncho-pneumonie diphtérique, dans les foyers hémorragiques surtout et des observations probantes se sont multipliées récemment tendant à démontrer que le bacille de Loeffler envahit le poumon plus souvent qu'on l'avait cru d'abord.

#### IV

#### ŒIL.

L'œil est un lieu de choix d'expérimentation et d'observation. C'est une muqueuse d'un accès aisé, une

voie d'adsorption rapide, une membrane transparente permettant l'examen quasi-direct à travers des milieux liquides clairs de tissus nerveux très vascularisés.

C'est pour cela et parce qu'il est assez souvent atteint dans la diphtérie que nous avons étudié ses réactions à l'endroit des lipoides diphtériques.

On peut y accéder sans crainte de lésions étrangères secondaires, de deux façons :

Par voie externe, muqueuse.

Par voie interne, artérielle.

Les résultats sont différents, suivant la voie choisie :

#### A. — Voie muqueuse.

L'extrait, extrait éthéro-alcoolique, fut employé pur ou en suspension dans de l'eau carbonatée.

1<sup>o</sup> *Application d'alcool-éthéro-diphtérine pure dans l'œil, après ou sans lésion traumatique de la conjonctive palpébrale.* — Quand on insinue dans le cul-de-sac conjonctival une parcelle d'alcool-éthéro-diphtérine sans lésion préalable de la muqueuse conjonctivale, on voit très rapidement se développer une conjonctivite catarhale qui s'accroît, devient bientôt intense avec souvent suffusions sanguines sous-muqueuses, et toujours un degré plus ou moins marqué de chémosis. A cette période, se produisent alors, généralement, des exsudats plus ou moins développés dans la règle assez minimes, bandes translucides, non ou faiblement adhérentes, toujours plus développées sur la muqueuse pal-

pébrale supérieure et sur la membrane clignotante. Si l'on prélève un de ces exsudats, et qu'on l'étale sur lame, on voit qu'il est formé de fibrine, de quelques cellules épithéliales et de polynucléaires altérés. D'eux-mêmes, ces exsudats se détachent et s'agglomèrent dans l'angle interne. Leur production est éphémère; elles sont balayées sitôt que produites. La conjonctivite elle-même dure peu : 24 heures après, elle a presque complètement disparu.

Les lésions sont plus marquées quand, préalablement, on détermine une ulcération traumatique de la conjonctive. Si l'on dépose alors une parcelle d'alcoolo-éthéro-diphthérie sur l'ulcération, celle-ci devient le centre de petites formations pseudo-membraneuses et la conjonctivite dure plus longtemps.

Quel que soit leur mode de production, ces exsudats sont constitués par de la fibrine et des polynucléaires.

Sont-ce là de vraies fausses membranes, présentant les caractères typiques de la fausse membrane de la diphthérie humaine ? Non, mais ce sont du moins des exsudats fibrineux, et nous n'avons pas davantage obtenu avec le bacille D. lui-même la fausse membrane épaisse, consistante, cohérente, telle qu'on l'observe chez l'homme.

2° *Instillation dans l'œil d'une suspension d'alcoolo-éthéro-diphthérie.* — Quand, ainsi que l'ont fait MM. Coppez, Morax et Elmiassan avec la toxine soluble, on instille dans l'œil de quart d'heure en quart d'heure une goutte de suspension carbonatée d'alcoolo-éthéro-diphthérie, on voit de même se développer au bout de 2 à 3 heures une

conjonctivite d'abord légère, puis de plus en plus intense, pouvant devenir très intense si l'on poursuit l'instillation pendant assez longtemps et s'accompagner de production d'exsudats fibrineux. Si préalablement, on avait fait sur la cornée une cautérisation au fil de platine: ce petit ulcère s'entoure d'un exsudat fibrineux et devient le point de départ d'une opacité qui gagne plus ou moins sur la cornée alentour et disparaît lentement dans la suite.

### B. — Voie artérielle.

Rarement, par voie veineuse, on peut déterminer des lésions oculaires au moins appréciables. Une fois seulement en effet nous avons observé secondairement à une injection veineuse une ophtalmie analogue à celle obtenue par injection carotidienne.

Par contre, l'injection d'alcool-éthéro-diphtérine dans la carotide (c. primitive) détermine constamment des accidents oculaires de première importance.

Aussi rapporterons-nous un peu en détail les observations de 4 lapins inoculés de la sorte.

N<sup>o</sup> 127. — 27 octobre, Midi et 1/2 — Injection dans la carotide primitive *gauche* de 10 à 15 centigrammes d'alcool-éthéro-diphtérine en 1 centimètre cube de liquide.

A la suite, immédiatement, aucun accident.

A 4 heures, *œil droit* : normal.

*Œil gauche* : Pupille contractée, conjonctivite *avec exsudat pseudo-membraneux* sur la conjonctive bulbaire.

A 7 heures : Myosis très marqué. Exsudat pseudo-membraneux abondant.

28 octobre. — Examen oculaire fait par MM. Cerise et Chenet, chefs de clinique du service ophtalmologique.

Conjonctivite avec fausses membranes très épaisses tapissant toute la conjonctive de la paupière inférieure. Injection de la conjonctive bulbaire et de la conjonctive palpébrale.

Iris déformé, ne réagissant pas à la lumière, se dilatant légèrement sous l'influence de l'atropine.

Iris infiltré en général, mais présentant un petit nodule d'infiltration très net à la partie supérieure.

L'humeur aqueuse est légèrement trouble. Il existe dans l'aire de la papille un exsudat fibrineux formant une étoile rameuse.

Pas d'adhérence entre l'iris et la cristalloïde antérieure. A travers les branches de cette étoile, il est difficile d'apercevoir le fond de l'œil, tous les milieux étant troubles. Néanmoins, il ne semble pas présenter de lésions.

*L'œil droit* est absolument normal. *Enucléation pour inclusion.*

**N° 135.** — 6 novembre, à midi. — Injection de quelques centigrammes d'alcool-éthéro-diphtérine dans la carotide primitive *gauche*.

Dans l'après-midi, congestion ecchymotique de la conjonctive palpébrale et bulbaire.

Le soir, conjonctivite plus marquée, iritis.

7 novembre. — Conjonctivite intense avec chémosis, iritis.

8 novembre. — Conjonctivite intense avec injection périkeratique.

9 novembre. — Examen fait par M. Chenet.

Pas de lésions du fond d'œil.

Conjonctivite avec chémosis.

Iris œdémateux très injecté, sans réactions à la lumière.

Etat opalescent de l'humeur aqueuse.

10 au 13 novembre. — Trouble cornéen de plus en plus marqué. Dans la suite, persistance de ce trouble.

N° 138. — Lapin russe.

9 novembre, 3 heures. — Injection de 0 gr. 05 d'alcool-éthéro-diphtérine dans la carotide primitive *gauche*.

7 heures. — *Œil gauche* : Conjonctivite très marquée.  
*Œil droit* : normal.

10 novembre. — Conjonctivite avec chémosis et léger exsudat pseudo-membraneux.

Iris injecté. *Œil droit* : normal.

11 novembre. — Même état. Iritis.

12 novembre. — *Idem*. Développement sur le rebord palpébral supérieur d'un petit abcès sous-muqueux en nappe.

Iris très congestionné, présentant vers la partie interne sur son bord pupillaire un abcès gros comme une tête d'épingle. Fond d'œil normal.

13 novembre. — *Sacrifié*.

N° 144. — Lapin russe.

15 novembre. Midi. — Injection dans la carotide primitive gauche d'une quantité indéterminée d'alcool-éthéro-diphtérine.

7 heures. — Conjonctivite.

16 novembre. — Examen par MM. Cerise, Chenet.

*Œil gauche* : Injection de la conjonctive palpébrale.

Pupille en moyenne dilatation, ne réagissant pas à la lumière. Iris saillant, comme attiré en avant.

Une fausse membrane mince occupe toute la largeur de la pupille. Celle-ci se dilate néanmoins sous l'influence de cocaïne à 4 p. 100. Le fond d'œil aperçu après dilatation pupillaire semble normal.

*Œil droit* : normal.

17 novembre. — *Idem*.

29 novembre. — Injection conjonctivale toujours très marquée avec chémosis.

Milieus très troubles.

En plein iris, vers l'angle interne, abcès et infiltration. Iris attiré en dedans.

31 novembre. — Même état. Énucléation.

En résumé :

1° *Les extraits éthéro-alcooliques du Bacille diphtérique, soit en application locale, pure, immédiate, soit en instillation prolongée, déterminent sur la conjonctive oculaire des lésions irritatives caractérisées par une conjunctivite catarrhale avec exsudats fibrineux.*

2° *L'injection d'extrait éthéro-alcoolique de Bacilles de Loeffler, dans la carotide primitive, détermine : une ophtalmie homolatérale, caractérisée par des lésions des milieux de l'œil; exsudats fibrineux formant voiles; par de l'iritis, iritis congestif simple ou suppuré; par de la conjunctivite simple ou accompagnée de production de fausses membranes conjonctivales dont la détermination semble en rapport avec la quantité d'extrait injecté; enfin, mais d'une façon inconstante, par de la kératite interstitielle.*

## V

### Voie rachidienne.

Quand on injecte des lipoïdes diphtériques dans le canal rachidien par injection épidurale, les troubles consécutifs sont variables avec la dose injectée.

4 lapins ont été ainsi inoculés :

2 avec 0 gr. 04; 2 avec 0 gr. 20 d'extrait éthéro-alcoolique.

Les deux premiers n'ont présenté aucun accident.

Les deux autres ont *fait une paraplégie qui commença chez l'un 24 heures; chez l'autre 4 jours après l'injection.*

*La paraplégie est complète, spasmodique; elle s'accompagne d'atrophie musculaire et de troubles sphinctériens.*

A l'autopsie, nous n'avons trouvé dans le canal rachidien qu'un exsudat d'aspect fibrineux, tapissant les parois; sans pus, ni collection purulente. (Observation ci-contre)

**Observation.** — Lapin.

28 juillet. — 20 centigrammes environ d'alcoolo-éthérodiphtérine (Claude) dans le canal rachidien.

Immédiatement après, rien, si ce n'est une dyspnée assez vive.

29 juillet. — Dyspnée toujours vive. Pas de parésie. Hématome sous-cutané.

30 juillet. — Même état.

31 juillet. — Même état.

1<sup>er</sup> août. — Parésie légère du train postérieur.

2 septembre. — Apparition progressive d'une paraplégie spasmodique postérieure. L'animal reste immobile, marche difficilement.

10 septembre. — Paralysie complète des pattes postérieures. Amyotrophie considérable.

12 septembre. — Mort.

**AUTOPSIE.** — *Viscères* simplement congestionnés, les poumons surtout.

*Canal rachidien* et moelle : pas de collection. Simple exsudat intra-rachidien. Aucune lésion macroscopique.

Nous n'avons pas encore déterminé à quelles lésions histologiques sont dus ces accidents. Mais en l'absence de toute compression et de toute infection secondaire, il est logique de les rapporter à l'action directe probablement irritative des lipoides diphtériques sur les troncs nerveux.

Ce résultat expérimental n'a d'autre valeur d'ailleurs que de contribuer à démontrer l'action locale de ces poisons. Les lipoides du Bacille diphtérique n'ont en effet aucune spécificité élective pour le système nerveux.

## VI

### **Voie sanguine.**

Nous avons signalé antérieurement les accidents oculaires secondaires à l'injection intracarotidienne, accidents qu'on observe rarement à la suite de l'injection intraveineuse de lipoides diphtériques. *A part ces accidents locaux les injections intravasculaires d'extrait éthéro-alcoolique de Bacilles diphtériques ne déterminent que des troubles passagers* (polypnée). Cependant un cobaye inoculé avec 0 gr. 05 d'alcool-éthéro-diphtérine dans la jugulaire, fut trouvé mort 3 semaines plus tard après avoir baissé rapidement de poids. Mais les lapins inoculés dans les mêmes conditions ont survécu.

## CONCLUSIONS ET GÉNÉRALITÉS SUR LES PROPRIÉTÉS DES LIPOIDES DU BACILLE DIPHTÉRIQUE

---

Les résultats expérimentaux que nous venons de rapporter, montrent à l'évidence que *les lipoides du Bacille diphtérique ont une action irritante, nécrosante et fibrino-plastique.*

*Sous la peau*, ils déterminent des *lésions variant, macroscopiquement, de l'infiltration œdémateuse simple, au bourbillon et à l'escharre.* Mais, en réalité, *il y a toujours nécrose.*

*Sur la muqueuse oculaire*, ils provoquent une irritation se traduisant par de la *conjonctivite œdémateuse, avec ou sans exsudation pseudo-membraneuse*, et, s'il y a lésion préalable de la cornée, de la kératite.

*Dans le péritoine*, ils déterminent une *péritonite, péritonite irritative, plastique ou suppurée*, suppurations locales, intramésentériques, ou périviscérales pouvant aboutir à la production de *véritables fausses membranes péritonéales* comme en avait observé M. Rist à la suite d'injections de corps microbiens.

*L'injection intratrachéale* est suivie de lésions pulmonaires plus ou moins marquées : *congestion simple*

ou le plus souvent, *broncho-pneumonie*, affectant une réaction éosinophile très particulière.

*Par la carotide*, ces graisses s'embolisant dans les collatérales, déterminent aux lieux où elles s'arrêtent des foyers de nécrose, et plus particulièrement dans le territoire ophtalmique, *des conjonctivites, des iritis*, pouvant suppurer (abcès très localisés) et *des coagulations fibrineuses dans les milieux liquides*.

*Sur les nerfs* enfin, elles ont une action irritante locale, très énergique, aboutissant à la *production de paraplégies typiques*.

*Rapprochées macroscopiquement et histologiquement des lésions déterminées localement par le Bacille de Loeffler lui-même, les lésions dues aux lipoides diphtériques se montrent absolument analogues.*

Dans un récent et important article, MM. Nicolle et Loiseau reprenant l'étude systématique des lésions déterminées par l'injection du Bacille de Loeffler les groupent en plusieurs types qu'on peut ramener à deux : type à « escharre prédominante » (A et B), type à « bourbillon prédominant ». Escharre et bourbillon, ce sont là deux lésions que nous pouvons obtenir *à volonté* avec les graisses diphtériques.

Ces expérimentateurs nous apportent d'ailleurs eux-mêmes un important appoint. Etudiant l'action du sérum antitoxique sur la production des lésions localement déterminées par le Bacille de Loeffler, ils arrivent à cette conclusion que cette action est « absolument nulle » et peut tout au plus entraver l'action escharriante des bacilles.

Pour ce qui est des lésions secondaires à l'injection d'un mélange de bacilles et de sérum, ils constatent que neutralisant les effets escharrifants, le sérum exalte l'effet nécrosant (œdème et bourbillon).

Si nous rappelons que la toxine soluble ne peut déterminer localement que de l'œdème ou une escharre sèche, jamais de nécrose lente à bourbillon, il nous faut conclure que *les lésions locales dans la diphtérie relèvent bien, pour les principales, du moins, du corps microbien lui-même, puisque :*

1° *Elles existent, avec des bacilles absolument atoxiques* (B. Brienne, par exemple);

2° *On peut les déterminer expérimentalement avec des bacilles morts et dépourvus de toute « toxine soluble »* (Brieger et Boer, Rist, Aviragnet, Bloch et Dorlencourt, Exp. personnelle);

3° *Elles ne sont nullement influencées par le sérum antitoxique.*

Mais MM. Nicolle et Loiseau concluent de leurs résultats à l'action des substances protéiques du bacille, qu'ils appellent « substance fondamentale ». Or, cette conclusion est à notre sens inexacte pour deux raisons :

Les substances protéiques du Bacille de Loeffler ne sont pas nécrosantes;

Le pouvoir « albuminolytique » du sérum antitoxique, sur lequel ils se basent, ne nous paraît pas démontré.

Le premier point résulte de nos expériences personnelles sur la toxine protoplasmique du Bacille diphtérique.

Le deuxième point est, à notre sens, aisé à établir

On peut rechercher le pouvoir albuminolytique d'un sérum soit *in vitro*, soit *in vivo*.

*In vitro*, nous l'avons recherché de deux façons très simples :

Si, à une culture jeune de Bacille de Loeffler, on ajoute sans dissocier le voile, son volume de sérum antitoxique, et qu'on la reporte à l'étuve, on voit le voile tomber, puis se reformer, preuve de la viabilité persistante du bacille. Qu'on mette le tube dans un placard obscur à la température ordinaire, que de temps à autre on reprenne le culot et qu'on le repique largement, les bacilles, morphologiquement restés normaux, iodo et alcool-résistants, repoussent. Mais ils ont perdu, pendant une ou deux générations toute toxicité, et la faculté de former voile. Plus encore, un témoin de même âge réensemencé ne pousse plus.

Nous avons pu ainsi conserver vivants des bacilles de diverses origines, pendant près d'un an.

Les résultats sont les mêmes, quand on remplace tout le bouillon de la culture par du sérum antitoxique pur et récent.

Enfin, si dans des tubes à hémolyse, on met respectivement en contact, en des dilutions convenables, des bacilles, du sérum antitoxique seul ou *additionné de complément*, et qu'on porte à l'étuve à 37°8 pendant 3 heures, le culot repiqué donne des cultures pures de Bacille de Loeffler.

*In vivo*, la démonstration est plus délicate, mais possible encore. Deux cobayes ayant reçu chacun l'avant-veille 5 centimètres cubes de sérum antitoxique récent

en injection sous-cutanée, sont inoculés sous la peau de l'abdomen du côté opposé avec une culture fraîche de Bacille de Loeffler. Il se forme localement une lésion qui, incisée aseptiquement 20-24 heures après, se montre être un foyer de nécrose. La sérosité repiquée donne du Bacille de Loeffler tuant un cobaye en 19 heures, alors que la culture première tuait en 48 heures. Ce bacille réinjecté sous la peau du thorax des deux précédents cobayes, y détermine encore une lésion locale dont le bourbillon repiqué donne à nouveau des cultures positives, mais moins toxiques.

Une injection préventive de sérum antitoxique n'empêche nullement l'évolution d'une diphtérie bacillaire conjonctivale chez le lapin, et l'on peut constater pendant les premières heures dans l'exsudat produit des bacilles nettement colorables.

On peut varier l'expérience précédente chez le lapin en employant les injections sous la peau de l'oreille. A un lapin qui avait reçu l'avant-veille 15 centimètres cubes de sérum récent dans les veines périphériques, on injecte sous la peau des deux oreilles du Bacille diphtérique virulent. 4 heures après, on incise l'œdème localement produit sur une oreille, et on recueille la sérosité qui estensemencée largement. Le lendemain, on constate des cultures pures de Bacilles de Loeffler. On incise alors la lésion de l'autre oreille et l'on commence le bourbillon. Quelques tubes sont infectés, les autres présentent des cultures pures de Bacille diphtérique.

Dans les mêmes conditions, un autre lapin reçoit sous

la peau des deux oreilles un mélange de Bacille américain et de sérum antitoxique du mois, maintenu 1 h. 1/4 à l'étuve à 37°8. Les lésions locales sont incisées à 1 jour d'intervalle, et l'exsudat cultivé donne des cultures pures de Bacilles de Loeffler.

Les résultats *in vivo* et *in vitro* sont donc identiques.

Il n'est pas enfin jusqu'à l'expérience fondamentale de MM. Nicolle et Loiseau qui ne soit passible d'une autre interprétation que celle par eux donnée.

D'après MM. Besredka, Strobel et Jupille, les accidents seraient dus à la mise en liberté non pas de protéines du Bacille diphtérique, mais de peptotoxines de ces microbes et ils ne se produiraient pas avec des bacilles apeptonés.

Plus encore, dans une série d'expériences, nous avons pu reproduire le phénomène non plus avec le sérum antidiphtérique, mais avec du sérum antitétanique.

Nous nous croyons donc en droit d'affirmer que le processus n'est pas spécifique et partant qu'il ne doit pas être dû à un pouvoir albuminolytique du sérum antidiphtérique.

Enfin, quels meilleurs arguments pourrions-nous offrir que ceux tirés de l'observation de la bactériologie clinique. Les bacilles ne persistent-ils pas dans la gorge des individus traités par le sérum antidiphtérique? Nous avons pu ainsi isoler plusieurs fois des bacilles diphtériques de la gorge d'enfants atteints de paralysie tardive, 1 mois à 1 mois 1/2 après les premières injections de sérum antitoxique.

Des statistiques comparatives, comme celle de Wood-

head, montrent une égale persistance du Bacille diphtérique chez les individus traités par le sérum et chez les autres, sans qu'il y ait différence notable de virulence entre les microbes ainsi isolés.

Les recherches de Lipstein d'ailleurs tendent à montrer que même les sérums bivalents ne sont pas bactéricides.

*En résumé, le Bacille de Loeffler tué et « neutralisé » c'est-à-dire débarrassé de sa « toxine soluble », détermine des lésions locales constantes, mais variables.*

*Les mêmes lésions étant déterminées par les lipoides de ce Bacille, la conclusion logique est que ces lipoides ont une importance de premier ordre dans la production des accidents locaux de la diphtérie (fausse membrane; broncho-pneumonie).*

Cependant MM. Roger et Bayeux, Coppez, Morax et Elmiassan ont pu reproduire des fausses membranes avec la seule « toxine soluble ». Ces derniers résultats qui ne concordent pas avec le fait de la production d'accidents avec des bacilles atoxiques ou dépourvus artificiellement et sûrement de leur « toxine soluble » sont évidemment troublants. On pourrait sans doute se demander si la présence dans les vieux bouillons de cultures de graisses (Reurlinger), et de substances protéiques (Gamaleïa, Kössel, Murillo, Nicolle), n'en sont pas responsables. Mais les quantités de « toxine soluble » employées sont si faibles que cette hypothèse est bien peu plausible, nous préférons constater, sans expliquer jusqu'à plus ample informé.

**Lipoides diphtériques et sérum antidiphtérique.** — Le sérum antidiphtérique n'exerce aucune action sur l'apparition ni l'évolution des lésions locales déterminées par les extraits adipo-cireux du Bacille diphtérique.

Les lésions sont absolument les mêmes chez les cobayes préalablement traités par le sérum et chez les autres.

Quand elles sont déjà constituées, leur évolution n'est pas modifiée par une injection de sérum antidiphtérique.

Si enfin l'on injecte à la fois extrait et sérum, la lésion déterminée est la même que dans les autres cas.

**Injections successives de lipoides.** — Une première injection de lipoides diphtériques n'immunise pas l'individu contre des inoculations secondaires. Un cobaye ayant ainsi reçu une première fois 0 gr. 12 d'alcoolodiphtérine sous la peau, une seconde, 0 gr. 08 d'alcoolodiphthéro-diphtérine dans le péritoine, fut injecté 12 jours après sous la peau avec quelques milligrammes d'alcoolodiphthéro-diphtérine. Il présenta une lésion locale qui aboutit à la formation d'un bourbillon.

Inversement, une première injection de lipoides D., ne sensibilise pas l'animal à l'endroit d'injections secondaires, et nous n'avons jamais, dans ces conditions, observé le moindre accident anaphylactique.

**Injection de lipoides suivie d'injection de bacilles morts.** — Influence nulle. L'une et l'autre injections déterminent une nécrose locale, semblable à celle qu'ils déterminent isolément.

**Injections de lipoïdes suivies d'injections de bacilles vivants.**

— Influence nulle. Les cobayes injectés dans ces conditions sont morts dans le même temps que des cobayes sains.

**Lipoïdes et paralysies.** — Les lipoïdes diphtériques ne semblent posséder aucun pouvoir paralysant immédiat ni tardif.

Parmi le grand nombre d'animaux inoculés, un seul présenta une paraplégie. Mais il avait été inoculé 6 semaines avant avec des bacilles dégraissés.

**Action générale.** — Nous n'avons étudié jusqu'ici que l'action locale des lipoïdes du Bacille diphtérique et laissé à dessein dans l'ombre leur action générale. C'est qu'alors que les accidents locaux sont absolument constants, partant indiscutables; les accidents généraux sont inconstants et méritent critique. On les observe presque exclusivement à la suite de l'injection de lipoïdes de bacilles toxiques.

Voici d'ailleurs les faits tels que nous les avons observés chez des animaux inoculés sous la peau avec des lipoïdes de bacilles de moyenne toxicité.

Dans une série de 22 cobayes inoculés dont il faut distraire 1 disparu et 1 biopsié, soit 20, il en est mort 15; 5 ont survécu. Ces 5 survivants avaient respectivement reçu 0 gr. 06, 0 gr. 005, 0 gr. 05, 0 gr. 035, 0 gr. 05, ce dernier dans la paroi musculaire.

Dans trois cas, la mort survint en 8 jours, 9 jours, 12 jours. Dès le lendemain de l'injection, le poids fléchit notablement et ne cessa de baisser jusqu'à la fin. L'œdème

local était en voie de régression, quand l'état général commença à s'altérer.

Mais à part ces cas, très rares, la mort est toujours tardive (26 jours à 3 mois). Le plus souvent, les choses se passent ainsi : La lésion locale constituée a régressé après ou sans ouverture; elle est en pleine voie de régression, ou presque disparue (cicatrice, nodule), ou même disparue depuis longtemps. L'état général du cobaye est excellent. Puis, sans raison apparente, il se met à maigrir sans que se manifeste chez lui aucune de ces modifications extérieures (tristesse, hérissément du poil, mollesse, œil terne) qui indiquent une atteinte sérieuse de l'état général. Un jour, on le trouve triste, hirsute, et c'est alors qu'apparaissent les accidents ultimes dont l'évolution typique nous est fournie par l'observation du cobaye suivant :

*Observation.* — Ce cobaye avait été inoculé le 6 mars 1910 avec 0 gr. 05 d'alcoolo diphtérine et avait fait dans la suite une lésion bourbillonneuse typique. Le 22 mars, il se mit à maigrir, passant en quelques jours de 407 à 379 grammes. Le 2 avril, son état général s'était un peu altéré.

Le 5, son poids était tombé à 302 grammes, et voici intégralement ce qu'on observa :

Très mauvais état général. Poil, hérissé, animal triste ramassé sur lui-même, museau bas, reste absolument immobile. Repoussé d'une chiquenaude, il tombe sur le flanc et se redresse péniblement; transporté sur une table, il demeure sur place, faisant seulement de temps à autre quelques mouvements; à certains moments, il

paraît agité, inquiet et se met à tourner en rond, mais tombe souvent sur le flanc, l'arrière-train semblant parésié, puis il oscille, devient instable, tombe sans cesse et a de plus en plus de mal à se redresser. Finalement, il tombe complètement, relève la tête et le thorax, agite les membres antérieurs et postérieurs, mais en vain, et reste définitivement couché. Dès lors, l'agitation devient incessante, extrême, accompagnée de polypnée, les pattes battent constamment l'air, le moindre choc sur la table provoque un sursaut brusque et de l'agitation. Peu à peu cependant, l'agitation cesse, marquée seulement par des convulsions intermittentes; la respiration se ralentit, devient profonde, pénible, l'inspiration surtout. L'animal ouvre largement gueule et narines, creuse l'abdomen, ramasse le thorax. Les crises s'espacent, la respiration devient de plus en plus pénible. Finalement, l'immobilité reste complète, coupée de rares mouvements convulsifs très ténus et d'étirements au milieu desquels la mort survient. L'agonie a duré plus de deux heures.

A l'autopsie, on ne trouve rien d'autre qu'une congestion générale des organes, semblant surtout marquée dans les surrénales.

Ces accidents apparaissent parfois brusquement, et souvent on trouve morts dans leur cage le lendemain, des cobayes qu'on avait laissés la veille en apparence bien portants.

Quand un cobaye présente les troubles que nous venons de décrire, il meurt le plus souvent. Parfois cependant, mais rarement, il peut guérir après une

phase plus ou moins longue d'altération de l'état général avec amaigrissement, asthénie et apparence de parésie du train postérieur.

La grossesse hâte la terminaison fatale. Le plus souvent d'ailleurs, les femelles pleines avortent. Quoi qu'il en soit, accouchement ou avortement, dans la majorité des cas, elles perdent rapidement et progressivement du poids et meurent au bout de peu de temps avec des symptômes analogues à ceux décrits.

La pathogénie de cette mort tardive est assez délicate à déterminer. Ces cobayes vivaient en cages par petits groupes ; il n'y a pas eu d'épidémie ; ils sont morts à des dates très variables et un temps variable après l'inoculation. On n'a observé aucune mortalité semblable parmi les cobayes « neufs » ; la mort n'est pas survenue en série, frappant des séries d'inoculations ; enfin cette façon de mourir où évidemment dominent les accidents bulbaires, n'est pas habituelle chez le cobaye.

Il semble donc s'agir là d'accidents très particuliers, et la fréquence avec laquelle on les observe, la concordance, rare mais constatée, de mort chez des individus inoculés le même jour avec des doses égales de toxine semblable, les mêmes lésions toujours trouvées à l'autopsie incitent à penser que les toxines injectées en doivent être la cause.

On sait que des accidents tardifs peuvent également s'observer à la suite d'injections de doses très faibles de « toxine soluble », ou surtout de toxine soluble atténuée par la chaleur (Roux et Yersin).

Aussi tendons-nous à croire, par analogie et d'après

ce que nous savons de l'affinité de la toxine soluble pour les lipoides, que ces accidents généraux relèvent de cette toxine soluble adhérente aux graisses diphtériques, toxine atténuée mais non complètement détruite par les manipulations que nous avons fait subir aux microbes.



## TOXINES PROTOPLASMIQUES

---

Appliquant au Bacille diphtérique la technique employée par MM. Auclair et Paris pour l'extraction du protoplasma du Bacille de Koch, nous avons pu en extraire de même les substances protoplasmiques. Bien que leur composition soit complexe, nous les avons nommées Diphtéro-Caséine par analogie avec la Bacillo-Caséine, et par simplification. Il vaudrait mieux en réalité les nommer *Diphtéro-Protéine*.

Pour cette extraction, on pourrait s'adresser directement au bacille vivant ou tué par la chaleur et non dégraissé. Mais l'extraction est beaucoup plus lente et beaucoup moins fructueuse, comme MM. Auclair et Paris l'avaient noté pour le B. de Koch.

Il vaut donc mieux débarrasser préalablement le Bacille diphtérique de ses lipoides et l'extraction sera d'autant plus aisée que le séjour dans les solvants aura été plus prolongé.

Les bacilles ayant été filtrés et essorés sur papier buvard ou simplement demi-séchés à l'air, sont mis dans un vase de cristal contenant de l'acide acétique pur. Le tout est porté dans un bain-marie à niveau et température constants et maintenu à 80°.

Lentement l'acide surnageant se colore en jaune-brun. Au bout de quelques jours, la couleur fonce, brunit, devient acajou et rappelle la coloration de la bière brune. Il faut alors décanner ou filtrer, et ajouter une nouvelle quantité d'acide acétique jusqu'à épuisement.

Les liquides ayant été rassemblés en un ballon, sont versés dans un récipient et étendus de leur volume d'eau froide. Puis on leur ajoute peu à peu une solution concentrée de soude à la chaux jusqu'à réaction neutre. Il se produit un précipité abondant de flocons denses, s'agglomérant bientôt au fond du vase. On pourrait dès lors décanner et filtrer mais il vaut mieux, ayant laissé reposer jusqu'à rassemblement complet du précipité, ajouter dans le liquide clair surnageant, de la solution alcaline goutte à goutte jusqu'à ce que la goutte tombant ne détermine plus de trouble.

Il reste à décanner et à filtrer. Le précipité est lavé sur le filtre à l'eau distillée chaude jusqu'à réaction neutre au tournesol.

MM. Auclair et Paris recommandent alors de laver le précipité successivement à l'alcool à 90°, à l'alcool à 100°, puis à l'éther. De la sorte on obtient un produit pur qu'il ne reste plus qu'à dessécher dans l'étuve. Traitée ainsi, la diphtéro-caséine se raccornit et devient noire ou très brune.

On peut l'employer ainsi en la pulvérisant dans un mortier d'agate et en la mettant en suspension dans du sérum physiologique.

Mais l'expérience nous a montré qu'il vaut beaucoup

mieux employer la diphtéro-caséine fraîche non desséchée.

Quand donc le précipité, lavé sur le filtre, est devenu neutre, on le laisse se dessécher lentement; la diphtéro-caséine forme une masse grise, amorphe, cohérente comme de la « colle de pâte » et se disloque.

On la broie soigneusement dans un mortier en y ajoutant peu à peu du sérum physiologique ou une solution aqueuse à 10 p. 100 de phosphate trisodique. On obtient ainsi une suspension fine, trouble comme de l'absinthe, déposant au repos, qu'il est aisé de stériliser par passages répétés à 75° au bain-marie.

La suspension est plus stable dans le phosphate de soude qui en dissout une partie très minime d'ailleurs en se colorant en jaune.

Nous avons cherché, mais en vain, à faire des solutions assez fortes dans les solvants des caséines (phosphate trisodique, carbonate de soude) susceptibles d'être injectés dans la circulation. Les solutions ainsi obtenues sont très faibles.

## EXPÉRIMENTATION

---

Expérimentalement, la diphtéro-caséine ainsi obtenue peut être employée fraîche ou desséchée et par de nombreuses voies.

### I

#### **Voie veineuse.**

##### **A. — Veines périphériques.**

Par la voie veineuse périphérique, 27 animaux ont été inoculés : 23 lapins et 4 cobayes.

Les doses injectées sont toujours approximatives, les suspensions étant faites avec la diphtéro-caséine fraîche, non desséchée.

Grossièrement, cependant on peut admettre que les doses toxiques varient pour les lapins de 0 gr. 02 à 0 gr. 04 de diphtéro-caséine exprimés en diphtéro-caséine sèche. Pour doser approximativement, le plus simple est la suspension faite, de filtrer sur filtre taré après agitation soigneuse un volume déterminé de liquide, de dessécher à l'étuve, de peser et d'établir une proportion par centimètre cube.

Chez le lapin, nous avons successivement expérimenté : la diphtéro-caséine brute, desséchée, suspendue dans une suspension phosphatique de diphtéro-caséine fraîche : la diphtéro-caséine brute sèche, en suspension dans du sérum physiologique : la diphtéro-caséine fraîche en suspension phosphatique : la diphtéro-caséine fraîche en suspension dans du sérum physiologique.

1° **Diphtéro-caséine brute dans une suspension phosphatique de caséine fraîche.** — Nombre de lapins inoculés : 6. 3 ont reçu 0 gr. 10 de diphtéro-caséine sèche, additionnés pour 2 de 10 centimètres cubes de suspension phosphatique, pour 1 de quelques gouttes de suspension phosphatique étendues à 10 centimètres cubes avec du sérum physiologique.

Ils sont morts : 2 aussitôt, 1 quelques minutes après l'injection.

2 autres ayant reçu 0 gr. 05 de diphtéro-caséine sèche dans 10 et 5 centimètres cubes de suspension phosphatique, sont morts également aussitôt ou très rapidement après l'injection.

1 ayant reçu 0 gr. 08 de diphtéro-caséine sèche dans 10 centimètres cubes de suspension phosphatique présentait rapidement après l'injection des phénomènes paralytiques et mourut après 2 heures.

*En résumé, sur 6 animaux inoculés avec des doses variées de diphtéro-caséine, 6 sont morts aussitôt ou très rapidement avec une symptomatologie que nous étudierons en détail plus loin. Pour tous, la diphtéro-caséine sèche était en suspension dans une suspension phosphatique de diphtéro-caséine fraîche.*

*De ces trois corps : diphtéro-caseine sèche; diphtéro-caseine fraîche, phosphate de soude, lequel agissait?*

*Le phosphate de soude fut vite éliminé.*

Trois lapins témoins ayant en effet reçu deux 5 centimètres cubes, un 10 centimètres cubes de phosphate de soude à 10 p. 100, n'ont présenté aucun accident grave. D'ailleurs, la toxicité du phosphate de soude établie par M. le Prof. Roger, est de 3 gr. 03 par kilogramme d'animal pour une solution à 6.66 p. 100.

Restaient donc la diphtéro-caseine sèche et la diphtéro-caseine fraîche. Des deux, laquelle était la seule ou la plus toxique?

2° Caseine sèche en suspension dans du serum physiologique. — 5 lapins ont été inoculés :

2 avec 0 gr. 10 de diphtéro-caseine sèche : l'un est mort au bout d'un quart d'heure, l'autre au bout de 3 jours.

1 avec 0 gr. 05 de diphtéro-caseine : il n'a présenté que des troubles passagers et a survécu.

1 avec 0 gr. 03 de diphtéro-caseine : il a survécu.

1 avec 0 gr. 025 de diphtéro-caseine : il a survécu.

*Donc, la diphtéro-caseine sèche en suspension dans du serum physiologique est toxique, mais beaucoup moins que lorsqu'elle est en suspension dans une suspension phosphorique de diphtéro-caseine fraîche, et les doses qui avaient tué antérieurement, ne tuent plus. —*

3° Caseine fraîche. — a° *Caseine fraîche, en suspension phosphorique phosphate trisodique à 10 p. 100.* — 4 lapins ont été inoculés respectivement avec 10, 5, 4, 3 centimètres cubes. Tous sont morts très rapidement.

1 seul ayant reçu 5 centimètres cubes en 2 fois, à 2 heures d'intervalle, a survécu après avoir présenté des troubles paralytiques graves.

La suspension contenait environ 0 gr. 01 de diphtéro-caséine par centimètre cube.

b) *Caséine fraîche en suspension dans du sérum physiologique* (8 p. 100). — Sur 8 lapins inoculés avec de la diphtéro-caséine fraîche en suspension salée, à doses variant de 0 gr. 02 à 0 gr. 04, 7 sont morts plus ou moins rapidement.

Le seul, qui a survécu, avait reçu une dose minime.

*En résumé, sur 13 lapins inoculés dans la veine marginale de l'oreille avec de la diphtéro-caséine fraîche, 11 sont morts, 2 ont survécu*, après avoir reçu l'un en 2 fois une dose mortelle, l'autre une dose très minime.

*De cet ensemble d'expériences il résulte que la diphtéro-caséine est toxique par elle-même*, n'emprunte pas sa toxicité aux liquides vecteurs et que, à doses égales, *elle agit beaucoup plus énergiquement (2 à 4 fois plus), à l'état frais qu'à l'état sec.*

*Nous avons voulu juger de la toxicité comparative de caséines d'autre nature.* Nous nous sommes adressé pour cela à deux caséines différentes : caséine du lait et bacillo-caséine (caséine du Bacille de Koch).

*Les résultats ont été absolument négatifs.*

1 lapin reçoit dans les veines 10 centigrammes de caséine pure de lait en suspension dans 10 centimètres cubes de sérum physiologique additionnés de quelques gouttes de phosphate de soude. Il ne présente aucun trouble.

4 heures après, on lui injecte dans les mêmes conditions 10 centigrammes de diphtéro-caséine. Aussitôt, il est pris de parésie, de convulsions et meurt.

1 autre lapin reçoit 10 centigrammes de bacillo-caséine dans la veine marginale et ne présente aucun accident. Le lendemain, on lui injecte 3 centimètres cubes (environ 0 gr. 03 de diphtéro-caséine fraîche); il s'affaisse sur ses pattes postérieures, pousse un cri, se convulse et meurt.

Maintes autres injections de bacillo-caséine n'ont jamais été suivies d'accidents mortels analogues. Nous avons pu de même inoculer impunément à un lapin une grande quantité de protéines extraites d'un pus. Ce même lapin fut tué par une dose beaucoup moindre de diphtéro-caséine.

*La diphtéro-caséine possède donc bien une toxicité propre.*

#### SYMPTOMATOLOGIE.

Les accidents secondaires à l'injection intraveineuse de diphtéro-caséine sont variables. On peut, à ce point de vue, diviser les cas en deux groupes : *cas mortels* : *cas non mortels*.

**Cas mortels.** — La mort peut être subite, rapide ou lente.

*Mort subite.* — Peu fréquente.

L'animal attaché ou maintenu par un aide est pris pendant l'injection d'agitation avec soubresauts, contractions et meurt.

*Mort rapide.* — La plus fréquente.

Elle peut d'ailleurs être plus ou moins rapide.

*Tantôt*, elle suit immédiatement l'injection

Détaché et mis à terre, l'animal présente de la parésie de l'arrière-train et de la polypnée. Rapidement, l'avant-train se parésie à son tour, les pattes de devant s'écartant en croix.

Souvent alors, il se met brusquement à courir; puis, est pris de convulsions, pousse un cri et meurt.

*Tantôt*, aussitôt après l'injection, l'animal semble normal, un peu essoufflé seulement, puis, au bout de 4 à 5 minutes, rarement plus, il paraît inquiet, change de place, se ramasse en boule, s'accroupit, allonge les pattes de devant ou celles de derrière. Bientôt, il présente des mouvements d'inclinaison latérale, très lents, comme s'il allait tomber, ou laisse tomber sa tête entre ses pattes, mouvements vite corrigés mais se reproduisant sans cesse : on dirait d'un homme qui s'endort et se secoue pour ne pas dormir. Peu à peu, l'arrière-train se parésie. Le plus souvent alors, l'animal est pris d'une agitation extrême, bondit, tombe sur le flanc, se convulse, fait quelques inspirations profondes et meurt.

Dans tous ces cas, la parésie du train postérieur est constante.

*Mort lente.* — Elle peut être plus ou moins lente, survenir : *a)* au bout de quelques heures ou *b)* après quelques jours.

*a) N° 118.* — Reçoit le 19 octobre, à 5 h. 1/2, 0 gr. 08 de diphtéro-caséine fraîche, en suspension phosphatée dans la

veine marginale de l'oreille. Peu après l'injection, parésie du train de derrière, puis des pattes antérieures.

6 heures 1/2. — Agitation soudaine l'animal se dresse et se met à parcourir la salle, tombant constamment sur le thorax.

7 heures 1/4. — L'animal qui était tranquille, pousse un cri, se ramasse sur lui-même, s'agite, puis fait de grandes inspirations et meurt.

AUTOPSIE. — *Abdomen*. — Congestion abdomino-viscérale.  
*Thorax*. — Cœur normal.

*Poumons*. — Pâles, un peu denses; pas d'hémorragies.

b) N° 124. — 25 octobre. — Injection de 0 gr. 025 de diphtéro-caséine en suspension dans eau phosphatée (5 centimètres cubes); 2 heures après : 2 centimètres cubes de solution phosphatée. Après, troubles passagers.

27 octobre. — 2 centimètres cubes, solution phosphatée.

28 octobre. — Mauvais état.

29 octobre. — Trouvé dans sa cage complètement couché sur le flanc, incapable de tout mouvement, agité de temps à autre de convulsions légères. Mort après 4 h. 1/2.

N° 132. — Ce lapin qui avait reçu 0 gr. 10 de diphtéro-caséine sèche en suspension salée, ne présenta immédiatement après aucun accident. Le lendemain, il était triste. Trois jours après, on le trouva mort dans sa cage.

N° 136. — 8 novembre, 3 heures. — Injection d'une quantité indéterminée de diphtéro-caséine en suspension phosphatique dans la veine marginale. Rapidement après, paralégie postérieure. Polypnée. — 7 heures : Même état.

9 novembre. — Même état.

10 novembre. — Amélioration légère.

12 novembre. — Amélioration marquée. Cependant, la paralégie réapparaît dès qu'on fait marcher l'animal.

14 novembre. — Réapparition de la paraplégie.

16 novembre. — A 7 heures du soir, convulsions, puis paralysie des 4 membres. 8 heures 1/4. — Mort.

AUTOPSIE. — Congestions viscérales multiples.

Poumons : normaux.

Cœur rempli de caillots, dont un énorme distendant l'oreillette droite.

**Cas non mortels.** — Il s'agit d'animaux résistants ayant reçu des doses non mortelles ou une dose mortelle en 2 fois.

Aussitôt après l'injection, ils présentent de la polypnée, de la parésie de l'arrière-train, sont agités ou au contraire restent immobiles et s'allongent. Peu à peu, les accidents s'améliorent, et tout rentre dans l'ordre. Quand la dose injectée est trop faible, on peut n'observer qu'une polypnée passagère.

**Lésions anatomiques.** — D'une manière générale, à l'autopsie des animaux, on trouve :

*Des poumons normaux* ou saumonés, parfois congestionnés et très rouges.

Un cœur dur, érectile, rempli de caillots qui se prolongent souvent dans l'artère pulmonaire.

Les intestins sont congestionnés; les veines mésentériques, souvent distendues par des caillots.

*Les veines sont remplies de caillots*, la veine-cave surtout, particulièrement au confluent des veines rénales. Dans le foie, dans les reins, de même, veines et capillaires veineux sont distendus par des caillots.

Microscopiquement, on constate de la congestion viscérale.

L'absence de caillots dans les veines est rare, mais peut s'observer.

La présence presque constante de coagulations dans le cœur et dans les veines chez les animaux tués par la diphtéro-caséine fait naturellement songer aux observations nombreuses de thrombose cardiaque et d'embolie au cours de diphtérie (Voir Duclaud, thèse 1905). Nous-même avons, avec M. Ribadeau-Dumas, présenté des pièces de thrombose rénale trouvées à l'autopsie de diphtériques (*Société Anatomique*, 1908).

Les cobayes se montrent beaucoup plus sensibles que le lapin à l'action de la diphtéro-caséine. Pour eux, la dose mortelle est d'environ 0 gr. 005 (exprimé en diphtéro-caséine sèche).

Très rapidement après l'injection, ils sont pris d'agitation et de convulsions. La mort survient après quelques inspirations profondes.

**Critique des accidents.** — Les accidents que nous venons de rapporter, relèvent bien de l'action de la diphtéro-caséine. *Mais s'agit-il d'accidents toxiques ou ne sont-ce pas là des accidents mécaniques emboliques?*

Les faits eux-mêmes répondent à l'objection. Outre en effet que les émulsions sont très fines, les accidents consécutifs sont constants, marqués non par des phénomènes asphyxiques, mais par des troubles parétiques. La mort peut s'observer tardivement avec des accidents paralytiques. Les lésions pulmonaires secondaires aux grandes embolies font défaut.

D'ailleurs, n'avons-nous pas vu l'injection de caséines

d'autre nature, en quantité égale ou supérieure, n'être suivie d'aucun accident embolique.

Nous verrons enfin que si l'on interpose entre le point de l'injection et le poumon un système capillaire (capillaires du foie, de la patte, du cerveau), les accidents néanmoins apparaissent.

### B. — Veine-porte.

*Le foie joue à l'endroit de la diphtéro-caséine, le rôle protecteur qu'il joue dans les intoxications en général.*

Si, en effet, on injecte dans la circulation portale par une veine mésentérique, des doses mortelles de diphtéro-caséine, l'animal présente des accidents immédiats : parésie du train postérieur, parfois même du train antérieur, polypnée, convulsions, mais, plus ou moins rapidement, il se remet. Si alors on lui injecte dans une veine périphérique une dose faible de diphtéro-caséine, on voit les accidents se reproduire, puis disparaître, et l'animal guérit.

*Pour tuer, il faut des doses beaucoup plus fortes que celles suffisantes pour amener la mort par voie périphérique.*

Quoi qu'il en soit, la mort quand elle survient, s'accompagne d'une symptomatologie semblable à celle que nous avons décrite antérieurement.

### Voie artérielle.

#### A. — Carotide.

*Nombre de lapins inoculés : 4.*

**N° 161.** — 13 décembre. — 1 centimètre cube de diphthéro-caseïne fraîche, en suspension dans du sérum physiologique, est injecté dans la carotide primitive droite.

Immédiatement, l'animal est pris de convulsions, de polypnée, et meurt.

**AUTOPSIE.** — Congestion pulmonaire.

Coagulations veineuses.

Cerveau *normal*.

**N° 162.** — 13 décembre. — Injection de 1 à 2 1 10 de centimètre cube dans la carotide primitive droite. Pendant l'injection, l'animal est pris de convulsions.

Après, il présente une paraplégie postérieure et reste abêti.

14-16 décembre. — Disparition progressive de la paraplégie.

**N° 163.** — 14 décembre. — Injection dans la carotide primitive droite de 1 centimètre cube de diphthéro-caseïne fraîche en suspension salée.

Immédiatement, contractures violentes, convulsions, polypnée. Mis à terre, il reste rigide, couché sur le flanc, en opisthotonos, les parties postérieures raides en hyperextension.

Le reste de la journée, il demeure dans le même état, agité seulement de temps à autre de mouvements convulsifs, surtout quand il entend du bruit.

Pupille droite en mydriase légère.

A 9 heures du soir, il meurt au milieu d'une crise convulsive.

**AUTOPSIE.** — Cerveau, normal.

*Poumon très congestionné.*

---

*Sur un dernier lapin, nous avons essayé l'action de la solution phosphatique de diphtéro-caséine, solution très faible comme on sait.*

**N° 167.** — 20 décembre. — Injection dans la carotide droite de 1 4 à 1 2 centimètre cube de liquide phosphatique.

Pendant l'injection, convulsions.

Après, paraplégie postérieure.

21-23 décembre. — L'animal s'est remis peu à peu, mais conserve une certaine parésie postérieure.

*En résumé, il faut en moyenne 3 fois moins de diphtéro-caséine par voie carotidienne que par voie veineuse pour tuer l'animal, et des quantités très minimes suffisent pour provoquer des accidents nerveux.*

*La conclusion en est que les protéines du Bacille diphtérique ont pour les centres nerveux une affinité particulière, et c'est ce que semblent bien corroborer les injections intracérébrales de diphtéro-caséine.*

#### **B. — Artère fémorale.**

*Nombre d'animaux inoculés : 4.*

Deux (165-166) ont été inoculés avec des doses moyennes.

Deux ont reçu des doses faibles.

**N° 165.** — 16 décembre. — Injection de 3 centimètres cubes de diphtéro-caséine en suspension salée très faible dans la fémorale droite.

*Immédiatement après, paralysie du train postérieur, puis parésie du train antérieur. Polypnée.*

17 décembre. — *Paraplégie complète*. Incontinence.

19 décembre. — Parésie plus marquée du train antérieur. Le lapin se tient constamment couché sur le flanc, agité de temps à autre de petits mouvements convulsifs.

Dans la soirée, il est trouvé *mort*.

**N° 166.** — 17 décembre (2 heures). — Injection de 2 centimètres cubes de diphtéro-caséine (suspension salée) + 2 centimètres cubes de sérum physiologique dans l'artère fémorale droite. *Aussitôt paraplégie postérieure*.

6 heures 1/2. — Même état. Paralyse de la patte antérieure droite. Incontinence.

18 décembre. — Trouvé *mort* dans sa cage.

*Les 2 autres lapins*, inoculés avec des doses très faibles de diphtéro-caséine ont présenté après l'injection une paraplégie légère qui, dans la suite, a retrocédé.

*L'injection de diphtéro-caséine dans l'artère fémorale est donc susceptible de déterminer la production de troubles nerveux marqués surtout par une paralysie de l'arrière-train, incomplète et transitoire si la dose est minime, complète, suivie de mort à échéance variable si la dose est suffisante.*

D'où vient cette élection particulière?

On se rappelle que l'un des premiers accidents secondaires aux injections intraveineuses ou intracarotidiennes de diphtéro-protéine, est justement une paraplégie postérieure.

Peut-être dès lors, l'intoxication moins brutale, plus lentement diffusée, à la suite de l'injection fémorale, favorise-t-elle l'instauration plus complète de cet accident.

### III

#### **Autres voies.**

Nous avons encore expérimenté la diphtéro-protéine, par *voies sous-cutanée et intrapéritonéale*. Mais à part quelques cas, où il y avait infection secondaire, les accidents secondaires furent nuls, et localement à la suite des injections sous-cutanées, on n'observe qu'un léger œdème vite résorbé.

En injections *sous-dure-mériennes*, elle semble être assez toxique, mais notre expérimentation ne porte que sur un nombre de cas très faible.

Diphtéro-caséine et sérum antidiphtérique. — *Le sérum antidiphtérique n'a aucune action sur les poisons protoplasmiques du Bacille de Loeffler.*

Des lapins ayant reçu préalablement des doses de sérum variant de 10 à 15 centimètres cubes sont morts comme ceux n'en ayant pas reçu. Inversement, la diphtéro-caséine ne présente pas de toxicité plus marquée à la suite du sérum antidiphtérique antitoxique.

En un mot, le sérum antidiphtérique médicinal n'aggrave ni ne prévient l'intoxication par la diphtéro-caséine.

Injectons successives de diphtéro-caséine. — Nous avons pu en répétant à intervalle les injections intraveineuses de doses faibles de B. C., arriver à *faire supporter des*

*doses sûrement mortelles*: mais l'immunisation absolue semble devoir requérir un long temps, car, si à ces animaux, on injecte des doses très fortes, ils meurent.

**Injectons successives de diphtéro caséine et de toxine soluble.** — Comme il fallait s'y attendre, les injections de diphtéro-caséine n'immunisent pas contre la toxine soluble.

## GÉNÉRALITÉS SUR LES POISONS CONSTITUTIFS DU BACILLE DIPHTÉRIQUE

---

### **Adsorption.**

On a si bien coutume de dissocier dans leurs actions biologiques les toxines figurées d'un microbe et « la toxine soluble » qu'on imagine difficilement qu'il puisse exister des rapports entre elles.

L'observation courante permet cependant déjà à elle seule de conclure à l'existence de tels rapports. On sait en effet qu'il est impossible de dépouiller complètement par simple lavage les bacilles morts de leur toxine soluble, et que injectés dans ces conditions, ils déterminent encore des accidents toxiques.

N'est-ce pas là une indication des affinités de l'une pour les autres toxines, quelle que soit la nature de ces affinités.

Nous avons donc cherché à déterminer comment se comportait la toxine soluble devers les poisons constitutifs. Nous nous sommes servi pour cela de la toxine diphtérique de l'Institut Pasteur et avons expérimenté avec les bacilles diphtériques, tués par la haute chaleur

(110-120°), les lipoides diphtériques et les protéines diphtériques,

Nos expériences avec les corps bacillaires sont trop peu nombreuses pour nous permettre de conclure, bien qu'elles aient été positives.

Nos expériences avec les protéines sont également peu nombreuses. Mais elles nous ont montré que si la toxine soluble peut leur adhérer, c'est à un degré assez faible et qu'on peut les en débarrasser par des lavages prolongés.

Il en va autrement avec les lipoides du Bacille diphtérique, ce qui ne saurait étonner, étant donné le pouvoir connu d'adsorption des toxines aux lipoides en général [Guillain et Laroche, Laroche et Grigaut].

Le mode opératoire est simple, et nous allons le relater en même temps que les résultats expérimentaux.

Il consiste à mettre en présence à l'étuve : toxine soluble et lipoides, à décanter ou filtrer et à laver soigneusement.

**Expérimentation.** — Voici quelques-uns des résultats expérimentaux que nous avons pu observer :

I. — 0 gr. 05 d'alcool-éthéro-diphtérine sont mis en contact pendant 1 heure à 37° 8 avec 25 gouttes d'une toxine soluble tuant le cobaye au 1/100<sup>e</sup> de centimètre cube en 48 heures, dédoublées avec 25 gouttes de sérum physiologique.

Le résidu filtré et lavé est injecté à un cobaye, le liquide de filtration à un autre.

Le second cobaye n'a présenté aucun accident local, ni général, et a survécu.

Le premier a fait localement un bourbillon. Injecté le 15 octobre, il est mort assez brusquement le 13 novembre et présentait à l'autopsie de la congestion péritonéale et viscérale, et des hémorragies surrénales.

II. — 0 gr. 10 d'alcoolo-éthéro-diphtérine sont mis en contact avec 2 centimètres cubes de « toxine soluble » pendant 1 heure 1/2, à 37°8. Le tout est ensuite centrifugé et décanté. Le culot lavé est injecté à un cobaye, le filtrat à un autre. Celui-ci meurt 48 heures après.

Le premier, après avoir fait une escharre énorme, fut trouvé mort 23 jours après. Il avait de la congestion viscérale généralisée.

III. — Dans les mêmes conditions (toxine dédoublée), deux cobayes inoculés l'un avec le filtrat, l'autre avec le résidu de filtration, sont morts le premier en 24 heures, le second en 36 heures.

Mise en contact de 6 centimètres cubes de toxine soluble au 1/3 avec une quantité indéterminée d'alcoolo-éthéro-diphtérine; filtration simple.

N° 115. — 17 octobre. — Injection dans le péritoine d'un cobaye du résidu non lavé.

19 octobre. — Mort.

N° 116. — 17 octobre. — Injection dans le péritoine de 2 centimètres cubes du liquide de filtration.

18 octobre. — Mort.

IV. — Eau distillée 5 centimètres cubes.

Toxine soluble : 20 gouttes.

Alcoolo-éthéro-diphtérine : 0 gr. 40.

Temps de contact à la température ordinaire : 17 heures.

Filtration; lavage du filtrat.

N° 174 (Cobaye). — 17 avril. — Injection sous-cutanée de 1/4 de centimètre cube de liquide de filtration.

19 avril. — Mort.

N° 174<sup>1</sup> (Cobaye). — 17 avril. — Injection dans le péritoine de 1/5 du résidu lavé.

21 avril. — Mort.

N° 174<sup>2</sup>. — 17 avril. — Injection dans le péritoine de 1/5 du résidu lavé.

Survie.

N° 174<sup>3</sup>. — 17 avril. — Injection dans le péritoine de 1/5 du résidu lavé.

Survie. Mais baissa rapidement de poids jusqu'au 21 avril. (de 325 à 285 grammes).

V. — Dans cette série, l'injection des lipoïdes « toxine soluble », fut précédée de l'injection de 5 centimètres cubes de sérum antidiphtérique récent.

Mise au contact pendant 2 heures à 37°8 de 0 gr.30 d'alcool-éthéro-diphtérine et de 20 gouttes de toxine diphtérique mélangée à 3-4 centimètres cubes d'eau peptonée.

Filtration simple *sans lavage*.

N° 175 (Cobaye). — 15 avril. — Injection sous la peau de 5 centimètres cubes de sérum antidiphtérique d'octobre.

17 avril. — Injection dans le péritoine de 1,5<sup>e</sup> environ du résidu non filtré.

30 avril. — Mort.

N° 175 *bis*. (Cobaye). — 15 avril. — Injections sous la peau de 5 centimètres cubes de sérum antidiphtérique d'octobre.

17 avril. — Injections dans le péritoine de 1,5<sup>e</sup> environ du résidu non filtré.

23 avril. — Mort.

Ainsi donc, de ces expériences, malheureusement

encore trop peu nombreuses, il ressort que la toxine soluble est capable d'adhérer aux lipoides diphthériques. Ceux-ci injectés dans de telles conditions déterminent d'abord localement la lésion pour ainsi dire normale, que nous connaissons, et c'est un temps plus ou moins long après que cette lésion locale s'est constituée, parfois alors qu'elle était en voie de disparition (112), ou même disparue (113) que l'animal meurt assez brusquement. Et à son autopsie, on trouve la congestion hémorragique des surrénales, toujours rencontrée dans l'intoxication par la « toxine soluble ».

Il y a donc comme un temps d'incubation, très variable d'ailleurs de : 2 jours (115), 4 jours (174), 7 jours (175 *bis*), 13 jours (175), 3 semaines (113), 1 mois (112).

Une question qui se pose immédiatement est naturellement celle de savoir si ces accidents ne sont pas fortuits; mais leur fréquence, leur apparition à des dates très variables, montrant tous les intervalles depuis les plus précoces jusqu'aux plus tardives, l'enchaînement de l'injection à la mort par des lésions locales, comme une escharre énorme relevant évidemment de l'action de la toxine soluble incitent à penser que tous sont dus vraiment à la même toxine. D'ailleurs MM. Roux et Yersin avaient déjà observé des faits analogues à la suite d'injections de toxine atténuée ou en très faible quantité.

Les lavages répétés des résidus de filtration ou de centrifugation permettent d'éliminer comme cause d'erreur la persistance dans les liquides de préparation de quantités de toxine soluble capables de déterminer de tels accidents.

S'agit-il maintenant d'une adsorption simple ou d'une combinaison organique? Nous aurions tendance à admettre qu'il s'agit plutôt d'adsorption simple. On connaît en effet la faculté d'adsorption de la toxine soluble aux précipités chimiques (Roux et Yersin). D'autre part, le sérum antitoxique peut neutraliser l'action de cette toxine fixée.

Cette action du sérum antitoxique est toutefois inconstante et nous avons vu que, dans deux cas, l'animal est mort, malgré l'injection préventive de sérum antidiphthérique.

Contrairement à ce qu'ont observé Laroche et Gri-gaut pour les lipoïdes cérébraux, les lipoïdes diphtériques ne semblent pas renforcer l'action de la toxine soluble.

Les faits d'adsorption de la toxine soluble aux lipoïdes des bacilles diphtériques paraissent d'autant plus intéressants, que cette adsorption semble être un phénomène assez général et s'observe également sur les tissus où les microbes végètent et où ils élaborent leur toxine soluble. C'est ce que nous ont montré des recherches poursuivies avec des tissus divers, des amygdales en particulier.

Ils permettent ainsi d'entrevoir la possibilité, de conceptions nouvelles de la maladie diphtérique comme nous le verrons dans la suite.

### **Spécificité des poisons constitutifs du Bacille diphtérique.**

Les poisons constitutifs du Bacille diphtérique ont-ils une action spécifique?

Et d'abord, quelle est la valeur spécifique des lipoides diphtériques?

Poser cette question, c'est poser celle de la spécificité des lipoides microbiens en général.

Il semble bien en effet que tous les lipoides microbiens, (Auclair), et même nombre de lipoides non microbiens (lipoides du foie, Gérard) possèdent un pouvoir nécrotique constant.

Là est le fait commun, banal pour ainsi dire, et nous savons bien aujourd'hui, que semblablement, les micro-organismes même spécifiques, sont susceptibles de procéder par des syndromes et des lésions banaux dont l'évolution permet seule de juger.

Où la spécificité réside, c'est dans la nature et l'évolution de cette nécrose.

« Si, au lieu d'envisager les réactions toxiques à un moment de leur cycle anatomique, on les considère pendant toute la durée de leur évolution, la spécificité des poisons à détermination locale de chaque microbe apparaît clairement... Les extraits du Bacille de Koch et du Bacille d'Eberth (par exemple), injectés dans le poulmon du lapin, produisent à une période déterminée des réactions très voisines; mais si on laisse évoluer ces lésions, les différences apparaissent vite et nettement; pour le poison de la fièvre typhoïde, c'est après une phase de pneumonie catarrhale, le retour peu à peu à l'état normal; pour la toxine de la tuberculose, c'est après un stade de pneumonie catarrhale aussi, la caseification qui s'installe. D'autres toxines sont tout aussi démonstratives... » (Auclair, *Recherches sur les poisons microbiens*).

Ce qui est vrai du Bacille d'Eberth, l'est en effet aussi du Bacille diphtérique et nous n'avons jamais observé de caséification pulmonaire à la suite d'injections de lipoïdes diphtériques dans la trachée.

Par contre, le *fait particulier des lipoïdes diphtériques nous semble être leur pouvoir fibrino-plastique*. Nous l'avons vu, toutes les lésions déterminées par les lipoïdes diphtériques sont riches en fibrine et un ordre de lésions est particulièrement parlant à ce sujet : ce sont les lésions oculaires.

Les protéines diphtériques ne semblent pas davantage spécifiques. Parmi nombre de protéines que nous avons expérimentées, nous n'en avons pas trouvé qui déterminent aux mêmes doses des accidents semblables, mais il est infiniment vraisemblable qu'il en existe.

Lipoïdes et protéines n'eussent-ils d'ailleurs aucune spécificité, que leur importance n'en est pas moins très grande et très réelle, puisqu'ils existent en définitive dans les corps microbiens, et que par là même, ils sont capables d'une action positive encore que banale.

Songe-t-on à nier la toxicité du Bacille diphtérique privé de sa toxine soluble ? Cependant il ne détermine que des actions banales.

## ROLE DES POISONS CONSTITUTIFS DU BACILLE DIPHTÉRIQUE

Quelle place doivent tenir les poisons constitutifs du Bacille diphtérique dans la détermination de la maladie diphtérique?

Il serait difficile de le dire maintenant.

Malgré le pas immense fait depuis la découverte de la toxine diphtérique, il apparaît que cette toxine ne saurait à elle seule expliquer toute la diphtérie, et qu'il est des accidents dont la pathogénie intime nous demeure obscure. Il faut ranger dans ce groupe tout particulièrement les accidents tardifs comme la paralysie diphtérique ou la syncope mortelle de la convalescence.

Il y a évidemment là, des facteurs qui nous échappent et nous ne saisissons pas très bien comment il se fait que des paralysies apparaissent, un mois, deux mois même après une infection diphtérique, alors que le malade était en pleine convalescence, sans que les accidents paraissent plus particulièrement en rapport avec la gravité de la localisation première.

Notre esprit trop habitué aux réalisations expérimen-

tales rapides ou coordonnées par un enchaînement de phénomènes, est dérouté par ces réalisations pathologiques tardives et isolées.

On a voulu assimiler la diphtérie expérimentale du cobaye, du lapin ou du chien à la diphtérie spontanée de l'homme. Or, est-il rien de moins comparable? Injectez à un cobaye un bacille virulent, il meurt 24 à 48 heures après d'une façon, en somme, très banale; cependant que l'homme porteur du bacille présente une affection apparemment très bénigne, et l'autopsie de ce cobaye décele des lésions constantes qu'on ne trouve jamais chez l'homme. Autre évolution, autres lésions chez le lapin et chez le chien.

C'est que, dans la règle, la diphtérie de l'homme, — mis à part le croup qui tue mécaniquement, et les formes malignes qui sont l'exception, — une maladie immédiatement bénigne; ses formes graves ne sont jamais rapprochables de la malignité constante de la diphtérie animale.

La diphtérie humaine normale, infection bénigne et intoxication atténuée, vaut avant tout par les accidents tardifs qu'elle détermine.

Quelle est la pathogénie de ces accidents tardifs?

Un fait d'abord : c'est que jusqu'ici on n'a jamais pu les reproduire chez l'animal. Loeffler, Roux et Yersin en effet, ont bien montré qu'avec la toxine soluble on peut déterminer des paralysies précoces, mais ils n'ont pas obtenu de paralysies tardives : la paralysie diphtérique, à proprement parler, et Loeffler avait si bien compris la distance qui séparait la clinique de l'expérimentation

qu'il hésitait à conclure même à la nature paralytique des accidents qu'il observait.

Il n'en reste pas moins que la toxine soluble est capable de déterminer des accidents nerveux, et le plus simple, le plus logique est vraiment de la considérer comme cause aussi des paralysies tardives.

Par quel mécanisme ?

Il nous semble que c'est le lieu de faire intervenir l'action de la toxine fixée.

Sans préjuger de la raison intime du phénomène, un fait paraît certain : c'est que chez l'animal, une petite quantité de toxine active, ou une quantité plus grande de toxine atténuée, est susceptible de déterminer des *accidents tardifs*, et que chez *l'homme*, une infection atténuée peut se marquer, plus ou moins tardivement, par des complications. Un autre fait certain aussi : c'est que chez l'animal, une quantité suffisante de la même toxine active amène la mort très rapide, et que chez l'homme, une infection grave se marque par des accidents précoces de gravité variable.

Le premier ordre de phénomène est en contradiction avec nos idées actuelles sur l'immunité acquise, si l'on admet qu'il y a simple diffusion de la toxine sans fixation préalable.

D'autre part, on ne saurait admettre cette autre théorie qui veut que les accidents tardifs soient le résultat de l'accumulation progressive dans les centres nerveux de la toxine successivement produite par les organismes pathogènes, puisque les mêmes phénomènes succèdent à l'injection unique de la seule toxine soluble.

Il est donc beaucoup plus logique d'admettre que la toxine soluble se fixe d'abord sur certains corps, d'où elle pourr<sup>ait</sup> diffuser secondairement, libérée par la dissociation de ces corps. Dans toute infection, la toxine produite devrait ainsi d'abord saturer ces corps pour lesquels elle a cette affinité. La saturation produite, la toxine diffuserait dans l'organisme et provoquerait les phénomènes d'intoxication *immédiate*, cependant que la toxine fixée se libérant beaucoup plus tardivement agirait à un moment où toute apparence d'infection, d'intoxication locale aurait disparu.

Ceci peut jusqu'alors paraître une hypothèse.

En faveur de cette hypothèse, il faut invoquer :

La brutale apparition des accidents tardifs de la diphtérie chez l'homme, sous-que dans la règle ne peut pas se faire songer à une intoxication persistante :

L'apparition tardive d'accidents observés chez l'animal à la suite d'injections de toxine atténuée ou de toxine virulente, en quantité minime (Roux-Yersin) :

Les mêmes phénomènes provoqués avec des lipoides et même des tissus divers, mis au contact de toxine soluble.

La notion bien connue du pouvoir d'adsorption de la toxine soluble aux lipoides en général.

Il est probable, comme nous l'avons déjà dit, que les accidents observés par nous à la suite d'injection de lipoides d'origine animale, relevant de la persistance dans ces lipoides de toxine soluble fixée, mais atténuée.

Il est probable aussi que les phénomènes, si bien observés par M. Rist, ayant le même origine, car il

tuait des bacilles avec du chloroforme qui ne fait qu'atténuer la virulence de la toxine sans la détruire, et l'injection préventive de sérum antitoxique était insuffisante pour neutraliser toute la toxine adhérente aux lipoïdes.

Peut-être enfin, pourrait-on trouver dans cette fixation préalable, la raison de ce fait que, pour toute toxine, si toxique soit-elle, et indépendamment de la voie d'injection, il existe un minimum d'incubation qu'il est impossible d'abaisser au-dessous de certaines limites (Nicolle-Loiseau).

Pour en revenir à notre fait, nous pensons donc, que la toxine soluble fixée aux corps microbiens, aux tissus sur lesquels le microbe végète, peut en se libérant tardivement, causer certains des accidents tardifs de la diphtérie.

Ce rôle de fixation de la toxine soluble demandera encore des recherches plus approfondies.

Les actions propres des poisons constitutifs sont, par contre, bien établies et l'étude détaillée que nous en avons faite antérieurement nous permettra de la résumer rapidement ici.

L'action nécrosante des lipoïdes du Bacille diphtérique est constante et intense. Par quelque voie qu'on les introduise dans l'économie, ils provoquent aux lieux où ils séjournent une nécrose rapide avec exsudation fibrineuse.

Leur influence dans la détermination des lésions diphtériques locales est amplement démontrée.

Le rôle des protéines diphtériques est beaucoup plus

obscur. Sans doute, leur action toxique est certaine et du plus haut intérêt, mais les doses toxiques correspondent à un nombre de microbes considérable, et même en admettant, ce qui est vraisemblable, que la septicémie diphtérique est plus fréquente qu'on l'a crue jusqu'ici, on ne peut que rester dans le doute au sujet de leur valeur pathogène réelle. A moins, — fait d'ailleurs probable, — que la toxicité de ces protéines ne soit très amoindrie par les substances chimiques dont nous nous servons pour les extraire.

Maintenant donc le Bacille diphtérique nous apparaît, non plus seulement comme un organisme producteur d'une toxine diffusible, mais, en réalité comme un complexe de *substances figurées*, dont les principales sont les lipoïdes et les protéines, organisées autour d'un squelette cellulosique et d'une substance ou toxine « soluble », diffusant dans le milieu ambiant (ou se produisant à ses dépens), mais, restant aussi partiellement fixée aux premières, aux lipoïdes surtout, dans les limites sans doute de leur pouvoir de saturation.

## CONCLUSIONS

---

Il résulte des expériences que nous rapportons dans cette thèse, que le Bacille diphtérique renferme deux ordres de substances toxiques : des lipoïdes et des protéines.

Les deux ordres de substances sont toxiques, mais leurs effets sont différents.

Les LIPOÏDES déterminent avant tout, des lésions locales. Injectés par diverses voies : sous-cutanée, trachéale, péritonéale, muqueuse, vasculaire, rachidienne, ils provoquent constamment des lésions locales caractérisées essentiellement par une nécrose très rapide avec exsudation fibrineuse.

Cette double action nécrosante et fibrino-plastique, doit les faire considérer comme ayant un rôle important dans la détermination des accidents locaux de la diphtérie, fausses membranes, broncho-pneumonie, etc.

L'action locale des PROTÉINES est, par contre, très minime ou nulle. Mais, introduites dans la circulation

générale, elles se montrent très toxiques et ont une affinité particulière pour les centres nerveux.

Les lipoides possèdent en outre la propriété de fixer dans une certaine mesure la « toxine soluble », et cette toxine secondairement libérée peut déterminer des accidents tardifs graves.

Ces résultats nous permettent de considérer que si la toxine diffusible du Bacille diphtérique joue le plus grand rôle dans l'intoxication diphtérique, ses poisons constitutifs n'en doivent pas moins avoir une action importante : les lipoides dans la production des lésions locales, les protéines dans la détermination d'accidents généraux, sans qu'il soit encore possible de spécifier l'exacte nature de ceux-ci.

Peut-être enfin les accidents tardifs de la diphtérie, résultent-ils de la mise en liberté de la toxine soluble fixée aux lipoides microbiens mêmes et à ceux des tissus sur lesquels le microbe pullule, ou qu'elle imprègne à distance.

Le sérum antidiphtérique, antitoxique, n'a aucune action préventive ni curative sur les lésions déterminées par les poisons constitutifs du Bacille diphtérique. Il semble bien que les sérums bactéricides n'en aient pas davantage.

La conclusion pratique de ce travail est donc, en l'état actuel de nos connaissances, qu'il faut adjoindre au sérum antidiphtérique, dont l'emploi doit toujours constituer la base du traitement de la diphtérie, l'application locale prudente d'antiseptiques choisis, application simple (pulvérisations ou lavages) sans attrition de la

muqueuse. Ce sera encore le meilleur, le plus sûr moyen de stériliser le naso-pharynx des « porteurs de germes ».

Vu : le Président,

ROGER

Vu : le Doyen,

LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer,  
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.

L. LIARD



## BIBLIOGRAPHIE

---

**Auclair.** — Recherches sur les poisons microbiens. Les poisons à détermination locale prédominante, *Arch. de Méd. expér. et d'Anatomie path.*, novembre 1903.

**Auclair et Paris.** — Les poisons du bacille tuberculeux humain (5<sup>e</sup> mémoire). *Arch. de Méd. exp. et d'Anat. pathol.*, novembre 1908.

**Aviragnet, Bloch et Dorlencourt.** — Les poisons endocellulaires du bacille diphtérique, *Soc. Biol.*, 4 mars 1911.

**Bandi.** — *Rivista di. clin. pédiat.*, San Paolo, 1902.

**Bandi et Gagnoni.** — *Rivista di. clin. pédiat.* Firenze, 1905.  
— Vaccination antidiphtérique, *Centralblatt f. Bacter.*, 1906.

**Bandi.** — Toxine et endotoxine du bacille de Loeffler, *Riv. d. clin. pédiat.* Firenze, 1906. *Policlinico*, Rome 1906.

**Behring et Kitasato.** — De l'immunité contre la diphtérie et le tétanos chez les animaux, *Deutsch. Med. Woch.*, 1890, n<sup>os</sup> 49-50.

**Belfanti.** — Sérum bivalent. *Rassegna di bact. opo. et sierotherapie.*, Milan, 1908.

**Besredka.** — Des endotoxines solubles : typhique, pesteuse et dysentérique. *Annales I. P.*, 1906.

**Briéger et Bar.** — Ueber die toxine der diphtérie und des tetanos. *Deutsch. Med. Woch.*, XXII, 783, 1895.

**Briéger et Fraenkel.** — *Berlin. Klin., Woch.*, 1890, n<sup>os</sup> 11 et 12.

- Concetti.** — Un sérum antibactérien dans le traitement de la diphtérie. *Riv. di clin. pediat.*, Florence, 1905.
- Coppez.** — Des altérations cornéennes dans la diphtérie de l'œil et du traitement local par le sérum. *Revue génér. d'opht.*, 1897.
- Cruveilhier.** — Endotoxine diphtérique. *Soc. Biol.*, 19 juin 1909.
- Endotoxine et vaccination., *Soc. Biol.*, 9 juill. 1909.
- Endotoxine et sérum, *Soc. Biol.*, 21 janvier 1911.
- Darier.** — *De la broncho-pneumonie dans la diphtérie*, Thèse 1885.
- Federici.** — Il siero-antibattirico nella cura della dift., *Clin. ostet.*, Rome. 1905.
- Francioni.** — Persistance de bacille diphtérique dans la gorge après injection de sérum. *Clin. de pédiatrie* (Florence). *Bulletin Inst. P.*, 1905.
- Fraenkel (Carl).** — De la vaccination dans la diphtérie. *Berliner Klin. Wochens.*, 1890, n° 49.
- Gamaléïa.** — *Les poisons bactériens*, 1892.
- Kossel.** — Zur Kenntniss des Diphtheriegifts. *Centralblatt f. Bakt.*, XIX, 977.
- Laroche et Grigaut.** — Adsorption et activation de la toxine diphtérique par la substance nerveuse et ses lipoides phosphorés. *Soc. Biol.*, avril 1911.
- Laroche.** — *Fixation des poisons sur le système nerveux*. Thèse Paris, 1911.
- Lipstein.** — Sérum bivalent. *Deutsch. med. Woch.*, novembre 1902.
- Loeffler.** — *Bacteriologia of Dipht.*, Londres, 1908.
- Martin.** — *Soc. Biol.*, 1903. Propriétés du sérum antidiphtérique. Sérum bactéricide
- Ménard (P. J.).** — Etude expérimentale de la toxine protoplasmique du B. de Loeffler. *Soc. Biol.*, 1911.
- Ménard.** — Les *lipoides* du bacille diphtérique. *Soc. Biol.*, 15 juin 1912.

**Ménard.** — Les *lipoides* du bacille diphtérique. Broncho-pneumonies expérimentales. *Soc. Biol.*, 29 juin 1912.

— 1<sup>er</sup> Congrès de Pathologie comparée. Paris, octobre 1912.

**Morax et Elmiassan.** — Action de la toxine dipht. sur les muqueuses. *Ann.*, I. P, 1898.

**Mosny.** — *Etude sur la broncho-pneumonie*, Th., 1891.

**Murillo.** — Ueber die diphteriotoxinkurse. *Centralblatt, f. Bakt.*, 203, XXXV, 1903.

**Nicolas.** — Pouvoir bactéricide du sérum antidiphtérique, *Soc. Biol.*, 23 novembre 1895.

**Nicolle et Loiseau.** — Les facteurs de toxicité des bactéries. *Annales I. P.*, février 1911.

**Petit.** — Lécithinophilie de la toxine diphtérique. *Soc. Biol.*, t. LXIV, 9 mai 1908.

**Pfeiffer.** — Endotoxines. *Centralblatt f. Bakt.*, 1908.

**Rehns (J.).** — Fixation de la toxine diphtérique sur le tissu conjonctif du lapin. *Soc. Biol.*, 1904.

**Remlinger.** — Réaction des cultures microbiennes à l'agitation avec l'éther sulfurique. *Soc. Biol.*, janvier 1911.

**Rist.** — Sur la toxicité des corps des bacilles diphtériques., *Soc. Biol.*, juillet 1903.

**Roger.** — Les intoxications. *Pathologie générale* BOUCHARD.

**Roger et Bayeux.** — *Soc. Biol.*, 1897.

**Roux et Yersin.** — *Annales de l'Inst. P.*, 1888.

— *Annales de l'Inst. P.*, 1889.

**Valayussa.** — Sur la genèse des paralysies tardives. *Rivis. di Bact. e sierot.* (Rome) t. IV, fasc. 9,10; 1908.

— Endotoxine. Diphtérique et sérums bactéricides. *Ibid.*

**Wassermann.** — *Deutsch med., Woch.*, 30 octobre 1902. (Sérum bivalent).

**Whitman.** — Preliminary report on a substance in the bacillus diphteriae extractable by chloroform and absolute alcohol and demonstrable within the organisme by stains *Tract. Chicago Path., Soc.*, 1903-1905.

---

COULOMMIERS

Imprimerie DESSAINT ET C<sup>ie</sup>

---



